

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2001年1月11日 (11.01.2001)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 01/02400 A1

(51)国際特許分類:  
C07D 473/34, 473/18, 471/08,  
473/40, 239/48, 213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,  
A61K 31/437, 31/52, 31/522, A61P 3/10, 43/00

(21)国際出願番号:  
PCT/JP00/04358

(22)国際出願日:  
2000年6月30日 (30.06.2000)

(25)国際出願の言語:  
日本語

(26)国際公開の言語:  
日本語

(30)優先権データ:  
特願平11/18848 1999年7月2日 (02.07.1999) JP  
特願2000/143495 2000年5月16日 (16.05.2000) JP  
特願2000/182786 2000年6月19日 (19.06.2000) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 浅野 修 (ASANO, Osamu) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市柏田3-69-21 Ibaraki (JP). 原田 純 (HARADA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田2-24-27 Ibaraki (JP). 吉川誠二 (YOSHIKAWA, Seiji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前9-7 つくばね第2寮 407 Ibaraki (JP). 渡辺信久 (WATANABE, Nobuhisa) [JP/JP]; 〒305-0016 茨城県つくば市大字大1888-4 コーポ織A205 Ibaraki (JP). 井上 敬 (INOUE, Takashi) [JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つくば市東2-2-1 シャトー東201 Ibaraki (JP). 堀添達央 (HORIZOE, Tatsuo) [JP/JP]; 〒302-0015 茨城県取手市井野台1-14-1-503

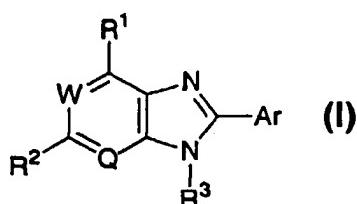
Ibaraki (JP). 安田信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0044 茨城県土浦市大手町16-26 Ibaraki (JP). 大橋香弥 (OOHASHI, Kaya) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1-35-19 ルミナス観音台式番館 502 Ibaraki (JP). 南 裕恵 (MINAMI, Hiroe) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前9-7 つくばね第2寮 506 Ibaraki (JP). 永岡淳作 (NAGAOKA, Junsaku) [JP/JP]; 〒305-0018 茨城県つくば市金田1803-1 Ibaraki (JP). 村上 学 (MURAKAMI, Manabu) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つくば市東光台1-6-8 Ibaraki (JP). 小林精一 (KOBAYASHI, Seiichi) [US/JP]; 02478 マサチューセッツ州 ベルモント オークレイロード165 Massachusetts (US). 田中 熊 (TANAKA, Isao) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮2-5-16 Ibaraki (JP). 川田 力 (KAWATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒300-0027 茨城県土浦市木田余東台2-16-19 Ibaraki (JP). 下村直之 (SHIMOMURA, Naoyuki) [JP/JP]; 〒300-1217 茨城県牛久市さくら台3-32-6 Ibaraki (JP). 赤松啓史 (AKAMATSU, Hirofumi) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻4-14-3 ラ・テラス吾妻B棟1号 Ibaraki (JP). 尾関直樹 (OZEKI, Naoki) [JP/JP]; 〒314-0031 茨城県鹿嶋市大字宮中4331 Ibaraki (JP). 清水 寿 &#x4E00; (SHIMIZU, Toshikazu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-9-19 Ibaraki (JP). 林 恵司 (HAYASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-6-33 Ibaraki (JP). 羽下豊和 (HAGA, Toyokazu) [JP/JP]; 〒314-0112 茨城県鹿島郡神栖町知手中央6-16-27 神の池桜花寮526号室 Ibaraki (JP). 根木茂人 (NEGI, Shigeto) [JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つくば市東2-8-15 Ibaraki (JP). 内藤俊彦 (NAITO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒305-0844 茨城県つくば市小白宿616-54 Ibaraki (JP).

(74)代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

/統葉有/

(54)Title: FUSED IMIDAZOLE COMPOUNDS AND REMEDIES FOR DIABETES MELLITUS

(54)発明の名称: 総合イミダゾール化合物及び糖尿病治療薬



(57)Abstract: Novel fused imidazole compounds of general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof, or hydrates of both, exhibiting adenosine A<sub>2</sub> receptor antagonism and being effective in the prevention and treatment of diabetes mellitus and complications of diabetes; wherein R<sup>1</sup> is optionally alkylated amino or the like; R<sup>2</sup> is hydrogen, alkyl, or the like; R<sup>3</sup> is optionally substituted aryl, a pyridinone group, a pyrimidinone group, or the like; Ar is an optionally substituted aryl or heteroaryl group, or the like; and Q and W are each independently N or CH.

WO 01/02400 A1

/統葉有/



(81) 指定国(国内): AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX,  
NO, NZ, RU, US, ZA.

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許(AT, BE, CH, CY, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

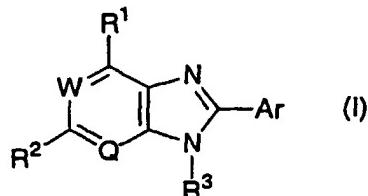
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

---

(57) 要約:

本発明は、アデノシンA2受容体拮抗作用基づいた新しいタイプの糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤を提供する。

すなわち、一般式(I)



(式中、R<sup>1</sup>はアルキル基で置換されていてもよいアミノ基などを、R<sup>2</sup>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基などで置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基などを、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ピリジノン基、ピリミジノン基またはピラジノン基などを、Arは置換基を有していてもよい、アリール基またはヘテロアリール基などを、QおよびWは同一または異なってNまたはCHをそれぞれ意味する)で表され、アデノシンA2受容体拮抗作用を有し、糖尿病および糖尿病性合併症予防・治療に有効である新規な縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

## 明細書

### 縮合イミダゾール化合物及び糖尿病治療薬

#### 技術分野

本発明は、糖産生阻害作用と末梢での糖利用促進作用に基づく血糖降下作用・耐糖能改善作用を有する新規なプリン化合物、およびその糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療薬に関する。更に詳しくはアデノシンA2受容体アンタゴニストである新規なプリン化合物、およびアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用に基づく糖尿病ならびに糖尿病合併症の予防・治療剤に関する。

#### 従来の技術

糖尿病の治療剤としては種々のビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかしながら、ビグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため使用が限定されており、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖降下作用のため、しばしな重篤な低血糖を引き起こすので使用上の注意を要する。

糖尿病には眼、腎、神経系、心血管系、皮膚などに、種々の合併症が認められ、頻度が高く、糖尿病に特異的な合併症は網膜症、腎症、ニューロパシーである。一般に合併症は正常に近い血糖コントロールを達成することにより減少すると考えられている（最新医学大辞典、1988年医歯薬出版）。糖尿病性網膜症（特に増殖網膜症）においては血管新生がその成因の中心をなしているが、アデノシンA2受容体の活性化が網膜の低酸素による血管新生を促進する（Takagi, H. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37巻, 1311-1321 and 2165-2176, 1996）。

アデノシンは生体に広く存在するヌクレオシドで、心脈管器系、中枢神経系、呼吸器系、腎、免疫系等に対して生理的作用を有している。アデノシンの作用はG蛋白質が関与する少なくとも4つの受容体、A1、A2a、A2bおよびA3を介し

て発揮される (Fredholm, B. B. et al., (1994年), *Pharmacol. Rev.*, 46巻, 143-156頁)。1979年にアデノシン受容体はまず薬理作用とアデニレート シクラーゼ関与に基づいてA1およびA2に分類された (Van Calker, D. et al., (1979年), *J. Neurochem.*, 33巻, 999-1003頁)。さらに、A2受容体はアデノシンおよびアデノシンA2アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性が高いか低いかに基づいてA2aおよびA2bのサブタイプに分類された (Burns, R. F. et al., (1986年), *Mol. Pharmacol.*, 29巻, 331-346頁; Wan, W. et al., (1990年), *J. Neurochem.*, 55巻, 1763-1771頁)。これらの受容体の生理的、病理的意義は中枢神経系、循環器系等では徐々にではあるが明らかにされてきている。

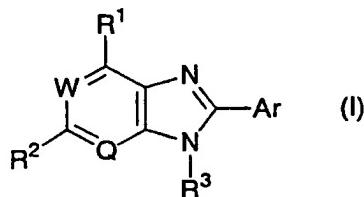
糖代謝に関しては以下のようない報告がある。骨格筋標本を用いた実験で、アデノシンはA1受容体へのアゴニスト作用によりインスリン感受性を低下させて糖の取り込みを抑制し、A1受容体アンタゴニストはインスリン感受性を上昇させる [Challis, R. A., *Biochem. J.*, (1984年), 221巻, 915-917頁; Challis, R. A., *Eur. J. Pharmacol.*, (1992年), 226巻, 121-128頁]。脂肪細胞においてはアデノシンはA1受容体を介してインスリンの感受性を高めて糖の取り込みを促進する [Vannucci, S. J., (1992年), 288巻, 325-330頁]。また、W095/18128およびW098/03507にはA1受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤が開示されおり、A1受容体に関する報告が多い。一方、アデノシンA2受容体に関しては、W09701551にA2a受容体アンタゴニストの糖尿病治療剤を示唆する簡単な記載はあるが、その根拠は全く示されていない。TIPS., (1993), 14巻, 360-366頁に肝細胞での糖新生促進にアデノシンA2受容体の関与が示唆されているが具体的記載は全くない。またこれらとは対照的に、W09801459はA2受容体アゴニストの糖尿病治療剤について記載しているが、アデノシンA2受容体アンタゴニストについては全く記載が無い。このように糖尿病の治療剤としてのアデノシンA2受容体アンタゴニストの位置付けは混沌としている。

本発明は、使用上いろいろ制限のある従来のビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系糖尿病治療剤とは異なる新しい作用機序に基づく糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤を提供することを課題とする。

## 発明の開示

本発明者等は種々検討を重ねた結果、アデノシン受容体のアンタゴニストが新しいタイプの、糖尿病の予防・治療剤となりうることを見出した。即ち、自然発症糖尿病マウスの高血糖はアデノシン受容体アンタゴニストで改善された。この作用は内因性アデノシンにより促進された肝臓からの糖原分解反応および糖新生作用が拮抗剤により阻害された結果と推察された。この知見を基に、糖尿病の予防・治療剤として優れた血糖降下作用および耐糖能改善作用を有する化合物の探索を重ね、下記一般式(I)で示される新規縮合イミダゾール化合物を見出した。更にその作用機序を詳細に検討の結果、アデノシン受容体アンタゴニスト作用の中でもアデノシンA2受容体アンタゴニスト作用が血糖降下および耐糖能改善作用を示す本質であることを見出し、アデノシンA2受容体アンタゴニストを新しいタイプの糖尿病および糖尿病合併症の予防・治療剤として本発明を完成させた。

本発明に関する新規な縮合イミダゾール化合物は下記一般式(I)で示され、



式中、R<sup>1</sup>は1)水素原子、2)水酸基、3)ハロゲン原子、4)置換基を有していてもよいC1～C8アルキル基、または5)式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、もしくはC3～C8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、

R<sup>2</sup>は1)水素原子、2)ハロゲン原子、3)式-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C2～C5アシリル基、C1～C8アルキル基、

もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R<sup>3</sup>は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル

基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、

QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。但し上記において、R<sup>2</sup>が4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基の場合は、R<sup>3</sup>は3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または4) 置換基を有していてもよいアリール基ではないものとする。で表される縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>2</sup>が水素原子である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>3</sup>が、1) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、2) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C

6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>3</sup>が1) 置換基を有していてもよいピリジル基、2) 置換基を有していてもよいピリミジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてArが置換基

を有していてもよいアリール基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてArがハロゲン原子で置換されているフェニル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>1</sup>が式—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒になつて形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。）である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>1</sup>がアミノ基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>1</sup>がアミノ基で、R<sup>2</sup>が水素原子で、R<sup>3</sup>が1) 水酸基またはC 1～C 6 のアルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または2) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてQまたはWがNである縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>1</sup>がアミノ基で、R<sup>2</sup>が水素原子で、R<sup>3</sup>は窒素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記においてR<sup>1</sup>がアミノ基で、R<sup>2</sup>が水酸基とC 4～C 6 シクロアルキル基で置換されているC 2 アルキニル基で、R<sup>3</sup>がC 3 アルケニル基で、Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である縮合イミダゾール化合物または

薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物；上記において、以下の群から選ばれる縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物、1) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、2) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロペニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノールである。

本発明は、上記式(I)中、QおよびWが窒素原子を意味するプリン化合物である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。また、本発明は、上記式(I)中、QおよびWが-CHを意味するベンゾイミダゾール化合物である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。更に、本発明は、上記式(I)中、QおよびWの一方がN、他方が-CHを意味するイミダゾピリシン化合物である縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を提供する。

本発明は、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病的予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症の予防・治療剤、上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物からなるアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤及び上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物と薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物を提供する。

本発明は、薬理学上有効量の上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を患者に投与して、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症または上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理

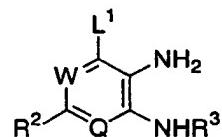
学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病もしくはアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療する方法を提供する。

また、本発明は、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症または上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病的予防・治療剤もしくはアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の製造に用いる上記縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物の用途を提供する。

本発明は、本願化合物を合成するのに有用な中間体である下記式



で表される5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩；および本発明化合物ならびに本発明化合物の合成中間体の製法である、下記一般式



(A2)

(式中、L<sup>1</sup>はハロゲン原子を意味し、

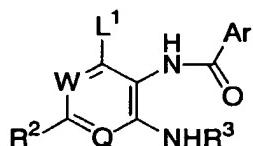
R<sup>2</sup>は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アシル基、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル基、もしくはC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基を意味するか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよい、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよい。）、4) ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基で置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基ま

たはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R<sup>3</sup>は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

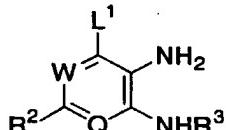
QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式ArCOX(式中、Xはハロゲン原子を、Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリ

ール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。) で表されるアシル化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式



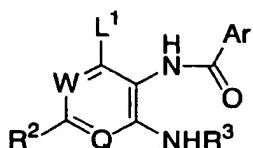
(A3)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



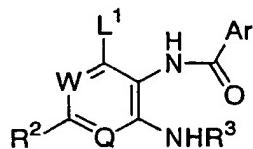
(A2)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式ArCOX (式中、X、Arは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシル化合物を、ピリジン存在下、作用させることを特徴とする、下記一般式



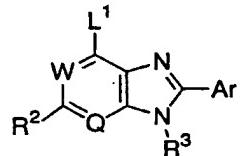
(A3)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記において $R^3$ がN-C 1～C 8アルキル-2-オキソピリジニル基であるアシルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



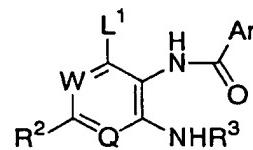
(A3)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)を $POCl_3$ 存在下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



(A4)

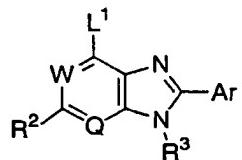
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



(A3)

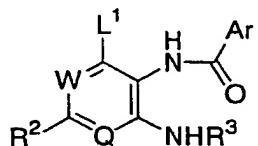
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシルアミノピリジン誘導体(A3)を塩酸存在下あるいはアシルアミ

ノピリジン誘導体(A3)の塩酸塩を用いて、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



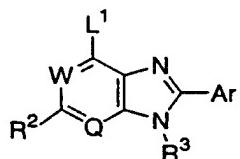
(A4)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



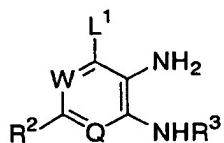
(A3)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシリルアミノピリジン誘導体(A3)をNMP(1-メチル-2-ピロリドン)中で加熱下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



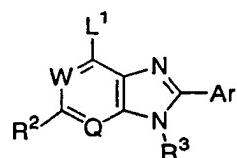
(A4)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記においてR<sup>3</sup>がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基であるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式



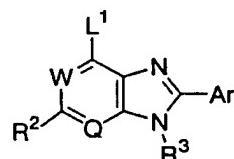
(A2)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式ArCOX(式中、X、Arは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシル化合物反応させ、次いで閉環反応に付することを特徴とする、下記一般式



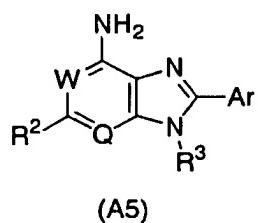
(A4)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記においてアミノピリジン誘導体(A2)をワンポット反応でイミダゾピリジン誘導体(A4)に導くことを特徴とするイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；下記一般式

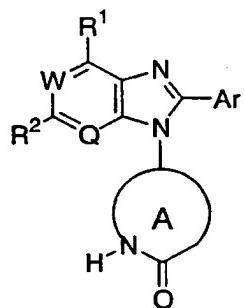


(A4)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)をアミノ化することを特徴とする、一般式

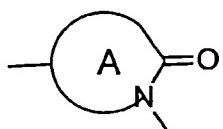


(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；上記において $R^3$ がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基であるアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法；および下記一般式

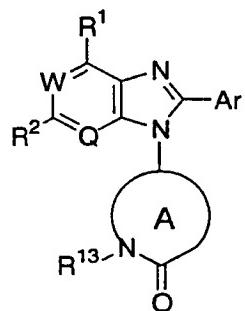


(C2)

(式中、 $R^1$ は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてよいC1～C8アルキル基、または5) 式 $-NR^4R^5$ （式中、 $R^4$ および $R^5$ は同一または相異なって水素原子、C1～C8アルキル基、もしくはC3～C8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC2～C5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてよいC1～C4アルキル基で置換されていてよい。）を意味し、式

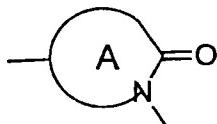


はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味し、R<sup>2</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (C2) をアルキル化することを特徴とする、一般式



(C3)

(式中、R<sup>13</sup>はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてよいカルボキシル基で置換されていてよいC 1～C 6アルキル基、置換基を有していてよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または置換基を有していてよいC 3～C 6シクロアルキル基を意味し、R<sup>1</sup>、式



R<sup>2</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるイミダゾピリジン誘導体 (C3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法に関する。

一般式 (I)において、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびArの定義に見られる「置換基を有していてよい」—例えば置換基を有していてよいアリール基、置換基を有していてよいヘテロアリール基、置換基を有していてよいC 1～C 8アルキル基、その他などにおける—とは、各基が例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；

シアノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルなどのC1～C8アルキル基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などのC1～C8アルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基などのハロゲン化アルキル基；メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基などのアルキルチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基などのアシル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、バーヒドロアゼピニル基、ピペラジニル基などの環状アミノ基；カルボキシリ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；無置換またはC1～C4のアルキル基で置換されたスルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などの無置換または置換アリールスルホニル基；フェニル基、トリル基、アニソリル基などの無置換または置換アリール基；ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基などの無置換または置換ヘテロアリール基；カルボキシアルキル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基などのアルキルオキシカルボニルアルキル基；カルボキシメトキシ基などのカルボキシアルコキシ基；ベンジル基、4-クロロベンジル基などのアリールアルキル基；ピリジルメチル基、ピリジルエチル基などのヘテロアリールアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基；オキソ基などから選ばれる基で置換されて

いてもよいことを意味する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の定義におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の定義に見られるC 1～C 4、C 1～C 6またはC 1～C 8アルキル基とは、炭素数1-4、1-6または1-8の直鎖あるいは分岐状のアルキル基を意味する。例を挙げれば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、n-ヘプチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1-メチル-2-エチルブチル基、n-オクチル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1-メチル-2-エチルペンチル基等をあげることができる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の定義にみられるシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基などの炭素数3-8のシクロアルキル基を意味する。

R<sup>3</sup>の定義にみられるC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基とは、上に述べたC 1～C 4アルキル基にシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの炭素数3-6のシクロアルキル基が結合している基を意味する。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の定義にみられるC 3～C 8アルケニル基と、直鎖あるいは分岐状のアルケニル基、例えば1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などを意味する。

R<sup>2</sup>の定義にみられるアシリル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの脂肪族飽和モノカ

ルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、バニロイル基、ピペロニロイル基、ガロイル基等のヒドロキシカルボン酸若しくはアルコキシカルボン酸から誘導される基又は各種アミノ酸から誘導される基などを意味する。

R<sup>3</sup>およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基等を意味する。

R<sup>3</sup>およびArの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基におけるヘテロアリール基とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも1種が1～4個含まれている単環または縮合環から誘導される基を意味する。例えば、ピロリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンツイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基等を意味する。

なお、上記ヘテロアリール基のうち窒素原子を含有するヘテロアリール基において、窒素原子に隣接する炭素原子上に水酸基が結合している場合は、その互変異性体である-NH-オキソ体をも意味する。

$R^3$ の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等のC 1～C 8アルキル基やp-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル等の置換基を有していてもよいフェニル基で置換されたC 1～C 8アルキル基、2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化C 1～C 8アルキル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどのC 1～C 8アルカノイルオキシC 1～C 8アルキル基、パルミトイロオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイロオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシC 1～C 8アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等のC 1～C 8アルコキシカルボニルオキシC 1～C 8アルキル基、カルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシC 1～C 8アルキル基、3-フタリジル等のヘテロアリール基、4-グリシリルオキシベンゾイルオキシメチルなどの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシC 1～C 8アルキル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルなどの(置換ジオキソレン)C 1～C 8アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチルなどのシクロアルキル置換C 1～C 8アルカノイルオキシC 1～C 8アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルなどのシクロアルキルオキシカルボニルオキシC 1～C 8アルキル基などをあげることができる。更に種々の酸アミドとなっていてもよい。要するに生体内で何らかの手段で分解されて、カルボン酸となりうるものであれば、いかなるものもカルボキシル基の保護基となり得る。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ および $R^7$ の定義にみられる「結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5飽和の環状アミノ基とはアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリン等を意味する。これらの環はハロゲン原子で置換されていてもよいC

1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。

QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味し、窒素原子がより好ましい。

ここで、R<sup>1</sup>は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8 アルキル基、または5) 式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、好ましくは2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8 アルキル基、または5) 式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、より好ましくは2) 水酸基、4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8 アルキル基、または5) 式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4 アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、さらに好ましくは4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8 アルキル基、または5) 式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8 アルキル基、もしくはC 3～C 8 シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5 の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子

を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。) を意味し、さらにより好ましくは5) 式—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。) を意味する。

ここで、R<sup>2</sup>は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式—NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5アシル基、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。) 、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、好ましくは1) 水素原子、2) ハロゲン原子、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、より好ましくは1) 水素原子、2) ハロゲン原子、4)

ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、さらに好ましくは1) 水素原子、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、さらにより好ましくは1) 水素原子、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味し、これより好ましくは1) 水素原子、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味し、もっとも好ましくは水素原子を意味する。

ここで、R<sup>3</sup>は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソ

ピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、好ましくは2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または

保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、より好ましくは2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有置いてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、さらに好ましくは5) 置換基を有置いてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有置いてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有置いてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、また

はb-3) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはb-3) C3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはb-3) C3～C6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、さらにより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはb-3) C3～C6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはb

– 3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基であり、これより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb – 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b – 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb – 3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb – 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b – 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb – 3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基であり、これよりさらに好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb – 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b – 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基であり、これよりさらにより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb – 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基であり、もっとも好ましくは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基または1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である。

また、R<sup>3</sup>は前記の定義を意味するが、R<sup>2</sup>が i) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8 アルキニル基、ii) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4 アルキ

ル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、またはi i i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味する場合は、R<sup>3</sup>はi) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、またはi i) 置換基を有していてもよいアリール基は意味しないものとする。

この場合において、R<sup>2</sup>がi) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、i i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、またはi i i) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基を意味する場合は、

R<sup>3</sup>は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC

1～C 6 アルキル基、 b - 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb - 3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、好ましくは5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、  
6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb - 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b - 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb - 3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb - 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b - 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb - 3) C 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8)  
a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb - 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b - 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb - 3) C 3～C 6 シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、より好ましくは6)  
a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb - 1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基、b - 2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル-C 1～C 4 アルキル基、またはb - 3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb - 1) ハ

ロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、さらにより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基を意味し、これより好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基意味し、これよりさらに好ましくは6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキ

ル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリ基で置換されていてもよいC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基であり、もっとも好ましくは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基または1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である。

ここで Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、好ましくは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、より好ましくは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、または3) ハロゲン原子またはC 1～C 6 アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6 アルキル基またはC 3～C 6 シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基を意味し、さらに好ましくは1) 置換基を有していてもよいアリール基、または2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味し、さらにより好ましくは置換基を有していてもよいアリール基を意味し、もっとも好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。

本発明において不斉原子を有する化合物はその光学活性体も本発明に包含されることには言うまでもない。さらに本発明には水和物も含まれる。

本発明における薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタノスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩または例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

また、本発明化合物群は毒性が低く、安全性が高いという点からも有用である。

本発明にかかる化合物を上記疾患に用いる場合、経口投与でも、非経口投与でもよい。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の製剤として投与することができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg-3000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg-1000μg/kgである。

本発明の化合物を製剤化するには、通常の製剤用担体を用い、常法により行なうことができる。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ滑沢剤と

しては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

また着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものであればよく、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものであればよい。また、錠剤及び顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じ適宜コーティングすることはもちろん差し支えない。

一方、注射剤、点眼剤等を製造する場合は主薬に、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。この際、必要に応じ、凍結乾燥物とすることも可能である。該注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

上記懸濁化剤としての例を挙げれば、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

また、溶解補助剤としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

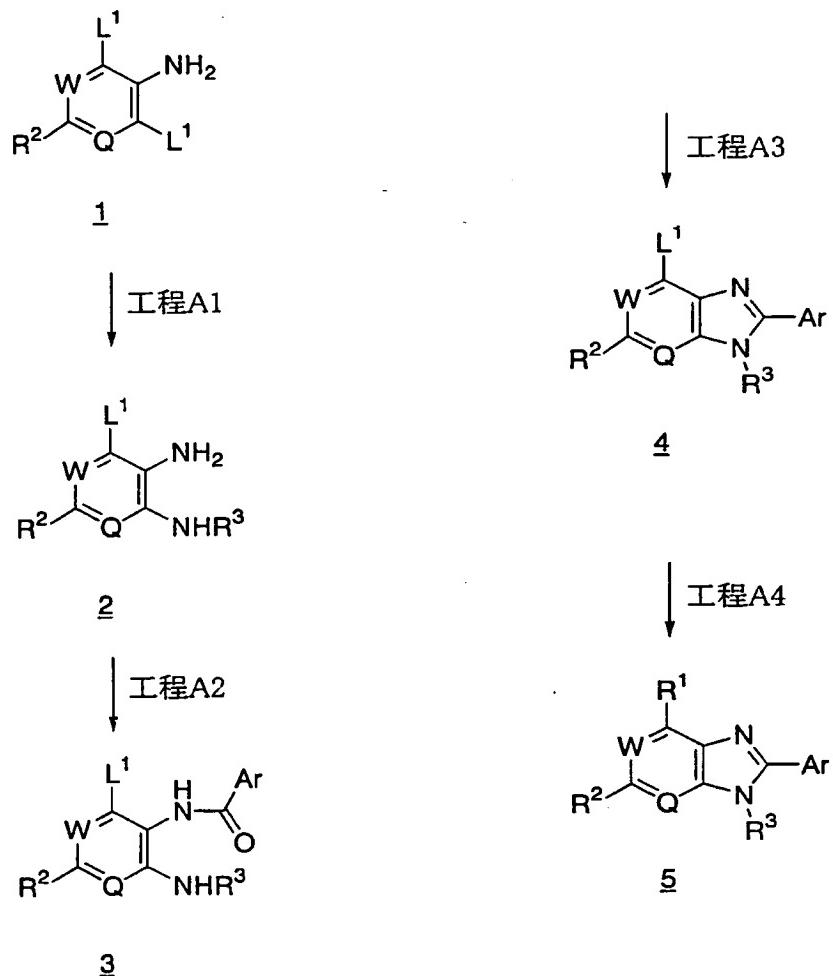
安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなどが用いられ、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

また、軟膏剤を製造する場合は、必要に応じて安定化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。

本発明の新規なプリン化合物は一般に知られている方法を組み合わせることによって、製造することができる。以下に本発明化合物群の主な一般的製造方

法を掲げる。

[製造方法A]



(式中、L<sup>1</sup>はハロゲン原子を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を意味する。)

工程A1；本工程は、公知の方法に準じて合成される化合物5-アミノ-4,6-ジハロゲノ-2-ピリミジン1を各種1級アミン誘導体とを溶媒中で反応させて4位のハロゲン原子のみをアミン誘導体と置換し4,5-ジアミノピリミジン誘導体2を製造する工程である。

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミ

ン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉱酸、好ましくは塩酸共存下で行うが、塩酸の非共存化にそのカルボン酸塩を用いて行うこともできる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、NMP（1-メチル-2-ピロリドン）；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。上記の反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には、アルコール類と水の混合溶媒を用いることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～各溶媒の沸点が好適であるが、さらに好ましくは還流する温度である。

工程A2；本工程は、4,5-ジアミノピリミジン誘導体<sub>2</sub>にArCOX（式中、Xはハロゲン原子を、Arは前記を意味する。）を作用させて5-アシルアミノピリミジン誘導体<sub>3</sub>を製造する工程である。

反応はピリジン中または塩基の存在下に反応に関与しない溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエンなどを用いて、0℃から室温で行われる。

工程A3；本工程は、ピリミジン環上の隣接するアシルアミノ基と置換アミノ基を脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体<sub>4</sub>を製造する工程である。

反応は、オキシ塩化リン中還流下に行われる。また、塩酸存在下に行うこと也可以ある。さらに、NMP中で加熱することにより反応させることもできる。

なお、工程A2、A3をワンポット反応で進めることもできる。

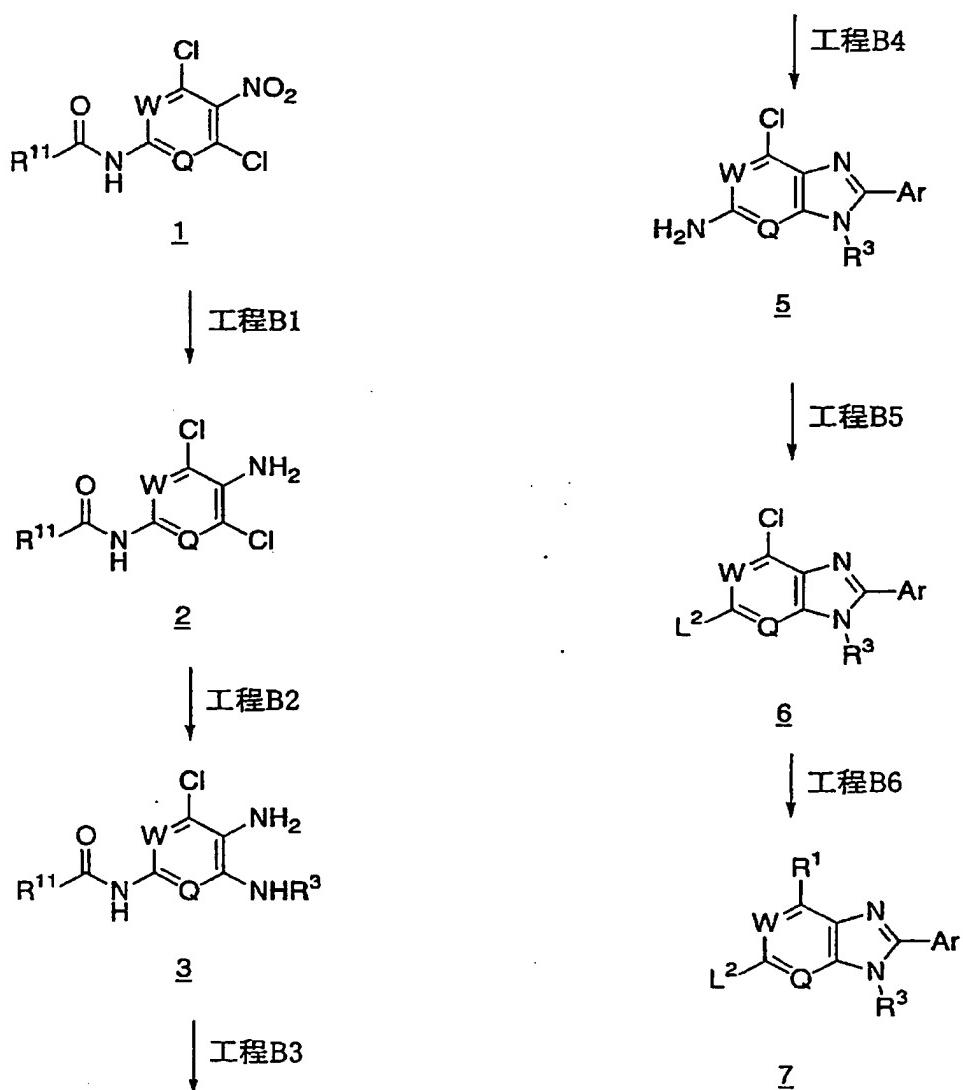
工程A4；本工程は、上記プリン誘導体<sub>4</sub>の6位のハロゲン原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-8,9-ジ置換プリン誘導体<sub>5</sub>を製造する工程である。

アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレープ中で行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。

#### [製造方法B]





(式中、 $\text{L}^2$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{Ar}$ 、 $\text{Q}$ および $\text{W}$ は前記定義に同じ基を意味する。 $\text{R}^{11}$ はC  
1～C 4のアルキル基を意味する。)

工程B1；本工程は、公知の方法で製造される2-アシルアミノ-4, 6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン誘導体1のニトロ基を接触還元、金属及び金属塩還元、または金属水素化物により還元して、2-アシルアミノ-5-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン誘導体2を製造する工程である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPt0<sub>2</sub>などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。金属及び金属塩還元は含水または無水のメタノールまたはエタノールなどのアルコール系、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン溶媒中亜鉛末-塩酸、塩化第一スズ-塩酸、鉄-塩酸などで行われる。金属水素化物による還元はメタノールまたはエタノールあるいはテトラヒドロフラン溶媒中、Pd-水素化ホウ素ナトリウム、 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -水素化ホウ素ナトリウム、塩化第一スズ-水素化ホウ素ナトリウムなどを用いて行われる。

工程B2；本工程は、2-アシルアミノ-5-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン誘導体2を1級のアミン誘導体と反応させて、4位のクロル原子のみをアミノ誘導体に置換し、4, 5-ジアミノピリミジン誘導体3を製造する工程である。

反応は過剰のアミンを用いるか、反応させるアミンがアルキルアミン、アルキニルアミン、アルキニルアミンおよびアリルアミンの場合はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンの存在下に、また反応させるアミンがアリールアミン、ヘテロアリールアミンの場合には触媒量の鉄酸、特に塩酸、の存在下に反応を行うのが好ましい。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。反応温度は用いるアミン誘導体の反応性により変わり、室温～還流が好適であるが、さらに好ましくは還流である。

工程B3；本工程は、上記2-アシルアミノピリミジン誘導体3の2位のアミノ基の保護基であるアシル基を脱離し、2-アミノピリミジン誘導体4を製造する工程である。

反応はメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、鉄酸またはアルカリ水溶液を作用させは行われる。反応は室温でも進行するが加熱下が好ましい。

この工程は工程B2のアミノ誘導体との置換条件によっては先の工程B2で完了することもあり、その場合は省略される。

工程B4；本工程は、ピリミジン環上の隣接する4位と5位のアミノ基とアルデヒド類とを脱水縮合してイミダゾール環を形成し、プリン誘導体5を製造する工程である。

反応は、5位のアミノ基とアルデヒド誘導体とを縮合してシフの塩基とした後、塩化第二鉄、などを作用させて、閉環することにより行われる。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールの様なアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ジメチルホルムアミドなど

である。反応は0～100℃、好適には室温で行われる。シフの塩基製造の際、酢酸を添加することが好ましい。

工程B5；本工程は、2-アミノプリン誘導体6のアミノ基をザンドマイヤー反応によりハロゲン原子に変換し、2, 6-ジハロゲノプリン誘導体6を製造する工程である。

反応は、亜硝酸ナトリウムあるいは亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステルでアミノ基をジアゾ化してジアゾニウム基とし、続いてジアニウム基をハロゲン化第一銅によりハロゲン原子へ変換することによって行われる。ジアゾ化反応において亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル類を用いる場合には特に酸は必要とせず、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中にハロゲン化第一銅およびハロゲン化メチレンを加えて加熱下にアミノ基をハロゲン原子に変換できる。本発明においてはハロゲン化第一銅としてはヨウ化第一銅、ハロゲン化メチレンとしてはヨードメタンを用い、2-ヨードプリン誘導体に変換するのが最も好ましい。

工程B6；本工程は、6-クロロ-2-ヨードプリン誘導体6の6位のクロル原子をアミン誘導体と反応させて6-アミノ-2-ヨードプリン誘導体8を製造する工程である。

アミン誘導体が気体または沸点が低い場合は、反応は封管またはオートクレーブ中で行うのが好ましい。

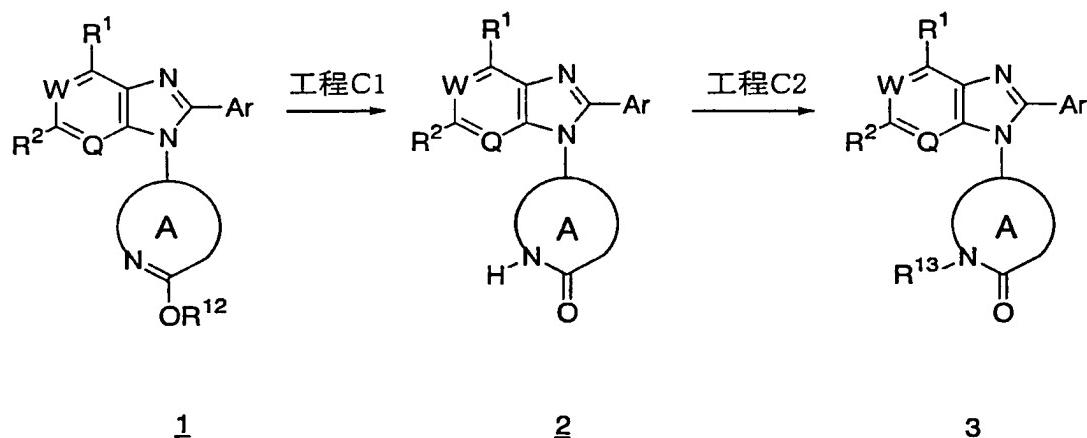
使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。

反応温度は0～150℃が好適で、さらに好ましくは50～100℃である。

工程B7；本工程は2-ハロゲノプリン誘導体7の2位のハロゲン原子を選択的にエチニル側鎖とカップリング反応を行い、2-エチニレン-6-ハロゲノプリン誘導体8を製造する工程である。

反応は、触媒量のジクロロピストリフェニルホスフィンパラジウム(II)とヨウ化第一銅および3級アミン存在下で室温あるいは加熱下で行われる。使用される溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類またはジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。使用する3級アミンとしてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ジメチルアニリンなどである。反応温度は0~100°Cが好適でさらに好ましくは室温である。

#### [製造方法C]



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を、R<sup>12</sup>はC 1~C 8アルキル基、R<sup>13</sup>はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリ基で置換されていてもよいC 1~C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 3~C 6シクロアルキル-C 1~C 4アルキル基、または置換基を有していてもよいC 3~C 6シクロアルキル基を意味する。式



はピリジニル基、ピリミジル基またはピラジニル基を意味し、式



はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味する。)

本製造方法Cは製造方法AまたはBで得られたR<sup>3</sup>が $\alpha$ -アルコキシ含窒素ヘテロアリール化合物のアルコキシ基を加水分解して $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリール誘導体を製造する方法、あるいはこれらの環の窒素原子に置換基を導入する製造方法である。

工程C1；本工程は、9- $\alpha$ -アルコキシ含窒素ヘテロアリールプリン誘導体1のアルコキシ基を加水分解して、9- $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリールプリン誘導体2を製造する工程である。

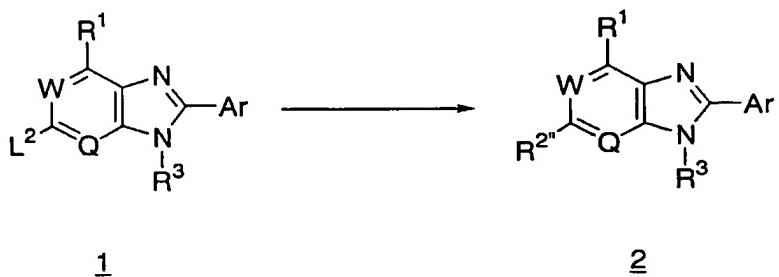
反応は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液の存在下に、室温から100℃で行われる。

工程C2；本工程は、上で得られた9- $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素ヘテロアリールプリン誘導体2の窒素原子に置換基を導入する工程である。

反応は塩基の存在下に溶媒中ハロゲン化アルキル化合物、ハロゲン化フルオルアルキル化合物、アルコキシカルボニルアルキルハロゲン化合物、各種スルホン酸エステル化合物等と反応することにより行われる。

塩基としては水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはナトリウムアルコキシドが、溶媒としてはメタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノンなどを挙げることができる。反応温度は0℃～100℃で行われる。

[製造方法D]



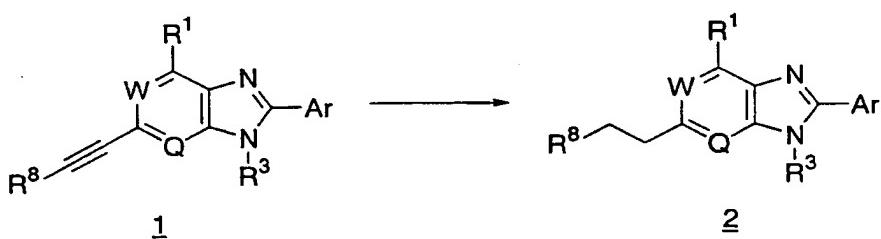
(式中、R<sup>2</sup>はC1～C8アルコキシ基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、L<sup>2</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を意味する。)

本製造方法Dは、製造方法Bで得られた化合物7の2位のハロゲン原子をC 1～C 8アルコキシ基に変換する方法である。

反応は、 $\text{I}^2$ がいかなるハロゲン原子でも進行するが、プロモ原子が好ましい。ヨード原子誘導体は臭化水素酸溶液と処理すると容易にプロモ誘導体に変換される。

反応はナトリウムまたはカリウムアルコキシドと反応させて行われる。

[製造方法E]



(式中、R<sup>8</sup>はC1～C4アルキル基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基を意味する。)

本製造法は、製造方法Bで得られた化合物8のエチニレン基を接触還元により還元してアルキル誘導体を得る方法である。

接触還元は水素雰囲気下ラネーNi、Pd-CあるいはPtO<sub>2</sub>などの触媒の存在下に常圧、または加圧下に、室温または加温下に行われる。好ましくは、常圧・常温で、より好ましくはラネーNiを触媒に、常圧・常温で行われる。使用される溶媒としては、触媒毒にならず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限

定されないが、好適にはメタノール、エタノノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸、ジメチルホルムアミドなどあるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

次に本発明のプリン化合物の優れた効果を説明するために薬理実験例を示す。

#### 新規なプリン化合物の効果

##### 1) アデノシンA2a受容体結合実験

Receptor Biology Inc. より、アデノシンA2a受容体を過剰発現させた膜標本を購入し、これを用いて、アデノシンA2a受容体結合実験をおこなった。購入した膜標本を $22.2\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度になるようにIncubation buffer (20mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl, pH7.4) を加え、懸濁した。この膜標本0.45mlに、トリチウムで標識した<sup>3</sup>H-CGS21680 ( 500nM; 30Ci/mmol) 0.025mlと試験化合物0.025mlを加えた。試験化合物溶液は、まず化合物濃度が、20mMになるようにDMSO溶液で溶解し、Incubation bufferで順次10倍希釈し使用した。この混合液を25℃で90分間静置後、ガラス纖維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス纖維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物のA2aの受容体結合 (<sup>3</sup>H-CGS21680) に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、IC<sub>50</sub>を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - |(\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})|] \times 100$$

全結合量とは、試験化合物非存在下での<sup>3</sup>H-CGS21680結合放射能量である。非特異的結合は、100 μM RPIA存在下での<sup>3</sup>H-CGS21680結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での<sup>3</sup>H-CGS21680結合放射能量である。

阻害定数 (Ki値) は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

実施例5および実施例20の化合物の阻害定数 (Ki値) は、それぞれ0.0032および0.0096であった。

2) アデノシンA2b受容体発現細胞における、NECA刺激cAMP産生の抑制を指標とした試験化合物の評価

ヒトアデノシンA2b受容体cDNAをCHOK1細胞で過剰発現させた。この細胞を $1.5 \times 10^5$ cells/wellで24Wellのプレートに均一にまき、一晩培養後、実験に使用した。アデノシンアゴニストであるNECA (30nM) 刺激によって產生されるcAMP量は、試験化合物共存下では、どの程度抑制されるかを指標として、試験化合物のA2b受容体に対する親和性を評価した。つまり、Krebs-Ringer-Bicarbonate buffer (KRB) (:mM) (NaCl 118, KCl 4.8, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 3.4, HEPES 10, NaHCO<sub>3</sub> 25, pH:7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間プレインキュベーションを行う。続いて、Ro-20-1724 (phosphodiesterase inhibitor) 600 μM, NECA (180nM) と反応液中の6倍濃い濃度の試験化合物を含む混合溶液を100 μl/wellで加える。この15分後に、0.1N HCl (300 μl/well) と反応液を置き換えることにより反応を止める。cAMPの測定は、Amersham cAMP EIA Kitを用いて行った。

NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - ((\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{BasalのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{BasalのcAMP量}))] \times 100$$

これより、IC<sub>50</sub>を求めた。

実施例5の化合物のIC<sub>50</sub>は0.011 μMであった。

3) ラット初代培養肝細胞におけるNECA刺激糖産生に対する抑制作用

Wistar系雄性ラットの肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離し、5 % 子ウシ血清、 $10^{-6}$  M インスリン、 $10^{-7}$  M デキサメサゾンを含むWilliam's Medium E 培地で初代培養する。1日後、肝細胞を10 mM HEPES、0.1% ウシ血清アルブミンを含むKrebs-Ringer-Bicarbonate buffer (mM) (NaCl 118, KCl 4.8, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 3.4, HEPES 10, NaHCO<sub>3</sub> 25) pH 7.4 (KR) で洗浄後、KRBを加え、37°Cでインキュベートする。30分後、NECA (N-ethylcarboxamide adenosine) (最終濃度；0.1 μM) と被験化合物を同時に加えさら

に1時間インキュベートし、インキュベーションメディウム中に放出されたグルコース量を測定した。

実施例5および実施例20の化合物のNECA刺激グルコース放出抑制のIC<sub>50</sub>(μM)はそれぞれ0.0076および0.0084であった。

#### 4) 自然発症糖尿病マウス (KK-A<sup>y</sup>/Ta Jcl) の高血糖に対する作用 (単回投与)

動物：各群7例の雄性KK-A<sup>y</sup>/Ta Jclマウス（日本クレアより購入）。

被検化合物の調製および投与：表1に示した用量の被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 ml/Kgの容量で経口投与した。

採血および血糖値の測定：被検化合物の投与直前および投与5時間後に尾静脈より採血し血糖値を測定した。

方法：無麻酔下、マウスの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液15 μlを採取し、直ちに0.6 M過塩素酸135 μlに混合する。遠心分離(1500 g、10分、4°C、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン(株))して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー(和光純薬工業(株))を用いて測定した。

結果は表1に示した。

結果は投与5時間後血糖値の投与前血糖値に対する%比±標準誤差で示した。データを一元配置分散分析後Dunnett型多重比較を行い、p<0.05を有意差有りと判定した。

表1：自然発症糖尿病マウス(KK-A<sup>y</sup>/Ta Jcl)の高血糖に対する作用

被検化合物	用量 (mg/kg)	投与5時間後血糖値 x 100 (%)		有意差 判定
		投与前血糖値	投与5時間後血糖値 x 100 (%)	
溶媒対照			72.5±3.7	
実施例5	10		47.3±7.2	**

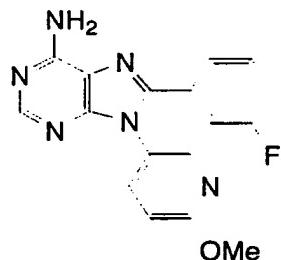
(\*\* ; p<0.01 vs. 溶媒対照)

以上のように本発明化合物は、アデノシンA2受容体アンタゴニスト作用を有し、糖尿病病態モデルに対して明確な効果を示した。さらに、本発明化合物は、糖負荷試験の耐糖能障害についての検討においても改善作用を示し、肝臓のみならず末梢でも作用していることが確認された。

次に、本発明の新規なプリン化合物合成法を列記するが、その目的とするところは本発明の理解を容易にするためであり、これらによって本発明がこれらの化合物に限定されるものではないことはいうまでもない。

### 実施例 1

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン



#### (1) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン塩酸塩の合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(10.0 g, 45.2 mmol; 東京化成社製)の水(100 ml)-エタノール(15 ml)懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン(8.7 g, 70.1 mmol)および濃塩酸(1.5 ml)を順次加えた後、3時間加熱還流した。放冷後、生じた固体を濾取、水にて洗浄、50°Cにて風乾し、標記化合物(6.6 g, 72%)を赤褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.78 (1H, s).

#### (2) N1-[4-クロロ-6-[(メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミドの合成

(1) で得た化合物(6.6 g, 22.9 mmol)のピリジン(66 ml)懸濁液に窒素雰囲気下0-5°Cにて塩化3-フルオロベンゾイル(9.6 ml, 79.0 mmol)を80分間かけ

て滴下した後、そのまま5時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N塩酸(x1)にて洗浄した。1N塩酸層を酢酸エチル(x2)にて抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(6.5 g, 76%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.84 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.16 (1H, s).

#### (3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリンの合成

(2) で得た化合物(435 mg, 1.16 mmol)のオキシ塩化リン(30 ml)懸濁液を窒素雰囲気下4.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルにて希釈した後、水(x3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x2)および飽和食塩水(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(248 mg, 60%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.93 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.79 (1H, s).

#### (4) 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリナミンの合成

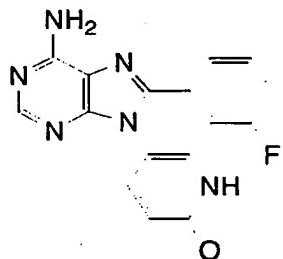
(3) で得た化合物(1.0 g, 2.81 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(40 ml)-濃アンモニア水(20 ml)懸濁液をオートクレーブ中に70°Cにて、11時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(928 mg, 98%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.91 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.50 (2H, br s), 7.81 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz).

### 実施例 2

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ブリ

##### ジノン



実施例 1 で得た8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ブリジル)-9H-6-ブリナミン(890 mg, 2.65 mmol)の濃臭化水素酸水溶液(12 ml)懸濁液を100℃にて、15分間攪拌した。放冷後、反応液を5N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、生じた固体物を濾取、水、酢酸エチルおよびジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(767 mg, 90%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.40-7.56 (6H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.15 (1H, s).

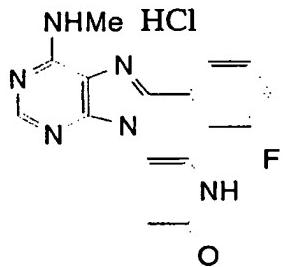
この化合物(200 mg, 0.621 mmol)をメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(10 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、塩酸塩(189 mg, 85%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.47 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 323 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 3

#### 5-[8-(3-フルオロフェニル)-6-(メチルアミノ)-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ

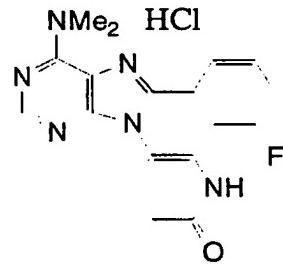
-2-ピリジノン・塩酸塩

実施例1の(4)において、アンモニアの代わりにモノメチルアミンを用い、以下実施例2と同様にして合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.10 (3H, br s), 6.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.34-7.42 (1H, m), 7.42-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.41 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 337 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例4

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

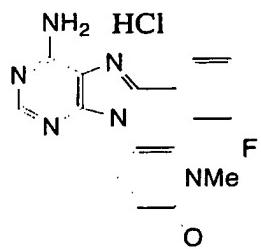
実施例1の(4)において、アンモニアの代わりにジメチルアミンを用い、以下実施例2と同様にして合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.56 (6H, br s), 6.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.32 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 351 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例5

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-

ロ-2-ピリジノン塩酸塩

実施例2の5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1.0 g, 3.10 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.5 ml, 3.76 mmol)を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。1時間後、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.5 ml, 3.76 mmol)を追加し、さらに1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、0-6°Cにて60-70% 水素化ナトリウム(136 mg, 3.40 mmol)を加え、攪拌した。30分後、ヨードメタン(0.29 ml, 4.66 mmol)を滴下し、さらに攪拌した。20分後、濃アンモニア水(10 ml)を加え、室温にて攪拌した。16時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釀した。水層を酢酸エチル(x4)にて抽出した後、合わせた有機層を1N 水酸化ナトリウム水溶液(x1)および飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さを酢酸エチルにて懸濁した後、固体物を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物のフリーアイド(703 mg)を得た。フリーアイドをメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(1.5 ml)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(697 mg, 60%)を無色固体として得た。

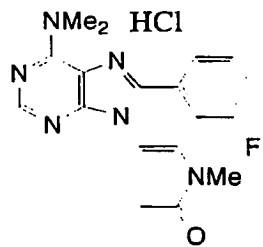
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.46 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.42 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 337 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例6

5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1-

2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



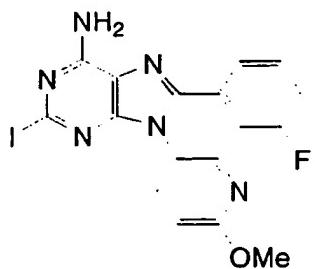
実施例 4 の 5-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩 (130 mg, 0.336 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、0-6°C にて 60-70% 水素化ナトリウム (28 mg, 0.700 mmol) を加え攪拌した。1時間後、ヨードメタン (23 μl, 0.369 mmol) を滴下し攪拌した。30分後、60-70% 水素化ナトリウム (17 mg, 0.425 mmol) を、さらに30分後、ヨードメタン (23 μl, 0.369 mmol) を追加し、攪拌した。30分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、1N 塩酸 (x1) にて抽出した。1N 塩酸層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液にて、pH = 9-10 に調整し、酢酸エチル (x1) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-4N 塩酸/酢酸エチル (1.5 ml) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固体を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (90 mg, 67%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.46 (3H, s), 3.56 (6H, s), 6.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 365 (MH<sup>+</sup>).

実施例 7

8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-ブリナミン



(1) N1-(5-アミノ-4,6-ジクロロ-2-ピリミジニル)アセトアミドの合成

N1-(4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-ピリミジニル)アセトアミド(100 g, 0.40 mmol)およびラネーニッケル(100 g, wet)をメタノール(1.5 L)に懸濁した後、水素雰囲気下、常温、常圧にて5時間激しく攪拌した。ニッケルを濾去した後、濾液を濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチルにて結晶化した後、結晶を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物(44.6 g, 51%)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.05 (3H, s), 5.78 (2H, s), 10.53 (1H, s).

(2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-2,4,5-ピリミジントリアミン

(1) 得た化合物(10.0 g, 45.2 mmol)の水(200 ml)-エタノール(30 ml)懸濁液に室温にて5-アミノ-2-メトキシピリジン(12.4 g, 99.9 mmol)および濃塩酸(3.0 ml)を順次加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、生じた結晶を濾取、水にて洗浄、50°Cにて風乾し、標記化合物(9.25 g, 66%)を赤褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, br s), 5.89 (2H, br s), 6.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 2.6, 9.0 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(3) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-2-ブリナミン

(2) 得た化合物(6.0 g, 19.4 mmol)のメタノール(60 ml)懸濁液に室温にて3-フルオロベンズアルデヒド(3.0 g, 24.2 mmol)および酢酸(1.8 ml)を順次加えた後、室温にて15時間攪拌した。反応液を濃縮した後、トルエンにて2回共沸した。得られた共沸残さをエタノール(60 ml)に懸濁し、室温にて無水塩化鉄(III)のエタノール(30 ml)溶液を加えた後、3.5時間加熱還流した。放冷後、反

応液を濃縮した。残さを少量のエタノールにて懸濁し、固体物を濾取、エタノールにて洗浄し、標記化合物(5.2 g, 72%)を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.91 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, br s), 7.27-7.35 (3H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(4) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-プリン

(3) で得た化合物のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液に室温にて、ヨウ化銅(I) (2.1 g, 11.0 mmol)、ジヨードメタン(4.4 ml, 54.5 mmol)および亜硝酸イソアミル(4.4 ml, 32.8 mmol)を順次加えた後、70°Cにて2時間攪拌した。放冷後、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルおよび1N塩酸にて希釈し、有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液(1:1)(x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(2.98 g, 57%)を赤褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.94 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.8 Hz).

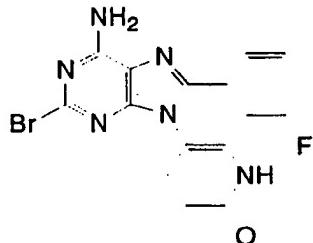
(5) 8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-ブリナミン

(4) で得た化合物(2.98 g, 61.9 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(60 ml)-濃アンモニア水(30 ml)懸濁液をオートクレーブ中に70°Cにて、6時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮した。残さをメタノールにて懸濁し、固体物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物(2.69 g, 94%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.92 (2H, br s), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 8

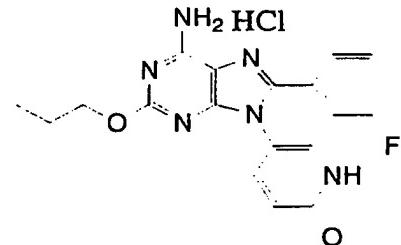
5-[6-アミノ-2-ブロモ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例7の化合物(100 mg, 0.216 mmol)の濃臭化水素酸水溶液(2 ml)懸濁液を100°Cにて、15分間攪拌した。放冷後、反応液を水にて希釈し、固体物を濾取、水およびエーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 79%)を無色固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.46-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

実施例9

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-プロポキシ-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



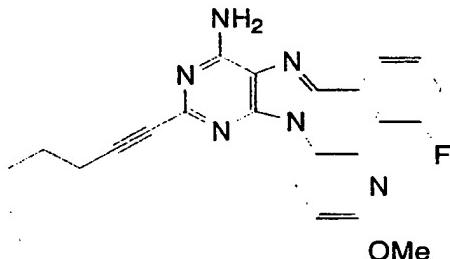
ナトリウム(30 mg, 1.30 mmol)の1-プロパノール(3 ml)溶液に90°Cにて、実施例8の化合物(82 mg, 0.204 mmol)を加えた後、4時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール5N塩酸(3 drops)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-エーテルにて結晶化した後、固体物を濾取、エーテルにて洗浄し、標記化合物(71 mg, 67%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30–7.38 (1H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.46–7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.01 (2H, br s).

MS m/e (ESI) : 381 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 10

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-(1-ペンチニル)-9H-6-ブリナミン

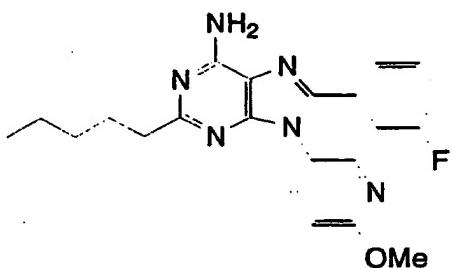


実施例 7 の化合物 (200 mg, 0.433 mmol)、ヨウ化銅(I) (8 mg, 42.0 μmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (30 mg, 42.7 μmol) および 1-ペンチン (60 mg, 0.880 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (0.2 ml, 1.43 mmol) を滴下し、18時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を濃アンモニア水-飽和塩化アンモニウム水溶液 (1:1) (x1)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (148 mg, 85%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53 (2H, sex, J = 7.2 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26–7.38 (3H, m), 7.42–7.49 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.80 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz).

### 実施例 11

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-ブリナミン

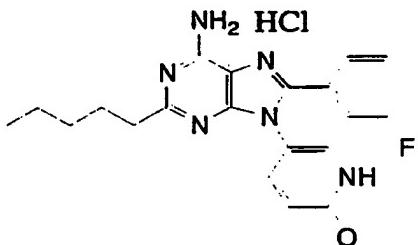


実施例 10 の化合物 (127 mg, 0.316 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に 10% 含水パラジウム-カーボン (25 mg) を加えた後、水素雰囲気下、常温、常圧にて 4.5 時間激しく攪拌した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を濃縮し、標記化合物 (122 mg, 95%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27-1.40 (4H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.98 (3H, s), 5.87 (2H, br s), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.19-7.34 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz).

### 実施例 12

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



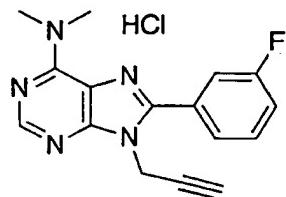
実施例 11 で得た 8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-ペンチル-9H-6-プリナミンを実施例 2 と同様に処理し、塩酸塩化し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.37 (4H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.36-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS m/e (ESI) : 393 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 1 3

#### N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-ブリニル]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩



#### 1) N4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンの合成

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン8g、プロパルギルアミン5mlとジイソプロピルエチルアミン42mlのブタノール100ml溶液を窒素雰囲気下140℃で6時間10分攪拌した。酢酸エチルとH<sub>2</sub>Oを反応混合物に加え、この混合物をセライト濾過し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグンシウムで乾燥し、残さをシリカゲルカラムクロマトで精製し(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1で溶離)、目的フラクションを濃縮した。残さをジエチルエーテルで結晶化し、薄茶色結晶の標記化合物(4.8g, 54%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.26 (1H, t, J=2.4Hz), 3.40 (2H, br s), 4.28 (2H, d, J=2.4Hz), 4.98 (1H, br s), 8.10 (1H, s).

#### 2) 6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン

1) で得られたN4-(2-プロペニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミンと塩化3-フルオロベンゾイルとを実施例1の2)と同様に反応させて標記化合物を得た。

#### 3) N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-ブリニル]-N,N-ジメチルアミン塩酸塩

6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン150mgと40%ジメチルアミン水溶液5mlのエタノール5ml溶液をオートクレーブ中70℃で14時間攪拌した。反応混合液中にH<sub>2</sub>Oを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-ブ

リニル]-N,N-ジメチルアミンを得た。5M塩酸水溶液1mlを本化合物のメタノール懸濁液に室温で加え、このメタノール溶液から溶媒を減圧留去し、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し標記化合物(97mg, 64%)を得た。

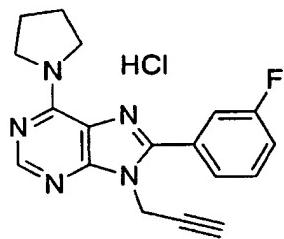
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.47 (1H, t, J=2.4Hz), 3.56 (6H, brs), 5.16 (2H, d, J=2.4Hz) 7.45-7.47 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.39 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 296 (MH<sup>+</sup>).

同様にして実施例14～16の化合物を得た。

#### 実施例14

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-6-テトラヒドロ-1H-1-ピロリル-9H-プリン塩酸塩

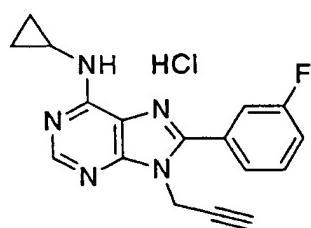


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93-2.10 (4H, m), 3.51 (1H, t, J=2.4Hz), 3.66-3.81 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.20 (2H, d, J=2.4Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.44 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 322 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例15

#### N-シクロプロピル-N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-ブリニル]アミン

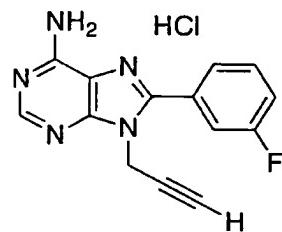


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.74–0.89 (2H, m), 0.89–0.94 (2H, m), 2.80–2.97 (1H, m), 3.46 (1H, t, J=2.0Hz), 5.15 (2H, d, J=2.0Hz), 7.46–7.50 (1H, m), 7.65–7.76 (3H, m), 8.54 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 308 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 1 6

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩

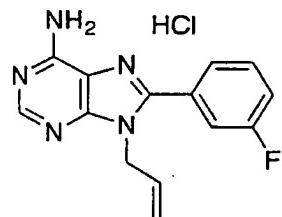


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.52 (1H, t, J = 2.4), 5.16 (2H, d, J = 2.4), 7.47–7.51 (1H, m), 7.66–7.77 (3H, m), 8.45 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 267.92 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1 7

#### 9-アリル-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン塩酸塩



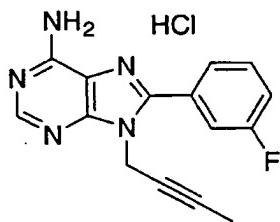
プロパギルアミンの代わりにアリルアミンを用いて実施例 1 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.83 (1H, dd, J = 0.91, 17.2), 4.95 (2H, m), 5.16 (1H, dd, J = 0.91, 10.4), 7.45–7.47 (1H, m), 7.61–7.65 (3H, m), 8.48 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 269.91 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例 1 8

9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6--プリナミン塩酸塩



1) 2-ブチニルメタンスルホネート

2-ブチン-1-オール138gとトリエチルアミン683mlの塩化メチレン2.7L溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド305mlを滴下し、窒素雰囲気下0℃にて1時間40分攪拌した。反応溶液に氷を氷冷下にて加え、この混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を1モル塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(280g, 96%)を得た。

2) 1-ブロモ-2-ブチン

2-ブチニルメタンスルホネート280gのジメチルホルムアミド3.5L溶液に氷冷下リチウムプロマイド493gを加え、窒素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応混合物に氷を氷冷下にて加え、この混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層をジエチルエーテルで再び抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(137g, 54%)を得た。

3) N,N-ジホルミル-2-ブチン

1-ブロモ-2-ブチン137gのジメチルホルムアミド1.3L溶液に氷冷下ジホルミルイミドナトリウム塩117gを加え、窒素雰囲気下室温にて3時間50分攪拌した。反応混合液にテトラヒドロフランを室温にて加え、得られた懸濁液を濾過して結晶を得た。得られた結晶をテトラヒドロフランで洗浄した。全ろ液を、酢酸エチルと水の混合物に加え、抽出した。水層を酢酸エチルにて再抽出し、全有機層を水そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この有機層を濾過後、溶媒を減圧留去して茶褐色油状物(77g, 60%)を得た。

#### 4) 2-ブチル-1-アミン塩酸塩

N,N-ジホルミル-2-ブチル77gと10%塩酸-メタノール溶液390mlを窒素雰囲気下65℃で15分間攪拌した。反応混合液を冷却後ジエチルエーテルを加え、得られた懸濁液をジエチルエーテルで洗浄濾取し、2-ブチル-1-アミン塩酸塩(26g, 40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.85 (3H, t, J=2.6Hz), 3.63 (2H, q, 5H z), 8.47 (2H, bs).

#### 5) N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド

N4-(2-プロピニル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン48.8mmolのピリジン50ml溶液に氷冷下、3-フルオロベンゾイルクロリド5.9mlを滴下し、この混合物を窒素雰囲気下、0℃で15分攪拌した後、室温でさらに30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水そして飽和食塩水で順次洗浄し、全水層を再び酢酸エチルで抽出した。全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去して結晶を得た。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して白色結晶、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.07 (1H, t, J=2.4Hz), 4.12-4.14 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 8.34 (1H, s).

次に、N1-[4-クロロ-6-(2-プロピニルアミノ)-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド5.64gとオキシ塩化リン56mlの懸濁液を120℃で7時間攪拌した。反応溶液からオキシ塩化リンを減圧留去した後、残さを冰水に加えた。この混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。水層をセライト濾過後、再び濾液を酢酸エチルで抽出し、全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。残さをシリカゲルショートクロマトで精製して、得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄濾取して薄茶色結晶6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロピニル)-9H-プリン(2.08g, 35%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.56 (1H, t, J=2.6 Hz), 3.40 (2H, d, J=2.4 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 8.89 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 287 (MH<sup>+</sup>).

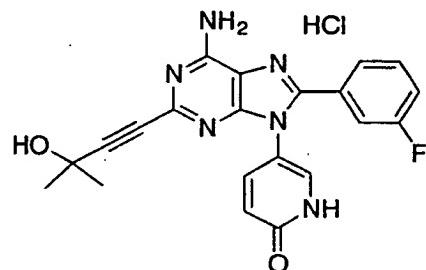
常法により塩酸塩化して9-(2-ブチニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6プリナミン塩酸塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.75 (3H, br s), 5.05 (2H, d, J=2.0 Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.65-7.91 (5H, m), 8.29 (1H, s).

MS m/e (ESI) : 282 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 19

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩



#### 1) 2-(アリルオキシ)-5-ニトロピリジン

アリルアルコール (8.6 g, 148 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に氷冷、窒素雰囲気下、60-70% 水素化ナトリウム (3.0 g, 75.0 mmol) を加え、攪拌した。発泡が無くなったことを確認した後、2-ブロモ-5-ニトロピリジン (10.3 g, 50.7 mmol) を加え、そのまま20分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した後、酢酸エチル (x1) にて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x3) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物24の粗生成物 (9.9 g, quant.) を黒褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.96 (2H, dt, J = 1.6, 5.6 Hz), 5.29 (1H, dq, J = 1.6, 10.4 Hz), 5.41 (1H, dq, J = 1.6, 17.2 Hz), 6.03-6.14

(1H, m), 7.08 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.8 Hz).

## 2) 6-(アリルオキシ)-3-ピリジナミン

1) の化合物の粗生成物 (9.9 g, 50.7 mmol) のエタノール (200 ml)-水 (100 ml)-酢酸 (10 ml) 懸濁液に亜鉛粉末 (20 g, 306 mmol) を少量づつ加え、30分間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (x1) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物25の粗生成物 (6.7 g, 88%) を黒褐色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.64 (2H, dt, J = 1.6, 5.2 Hz), 4.75 (2H, br s), 5.18 (1H, dq, J = 1.6, 10.4 Hz), 5.32 (1H, dq, J = 1.6, 17.2 Hz), 5.97-6.08 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz).

## 3) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン塩酸塩

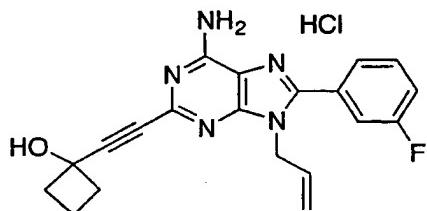
化合物 (90 mg, 0.202 mmol) のエタノール (10 ml)-水 (2 ml) 溶液に10%含水パラジウム-カーボン (10 mg) およびp-トルエンスルホン酸一水和物 (12 mg, 0.063 mmol) を加えた後、加熱還流した。30分後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (110 mg, 0.578 mmol)、さらに1.5時間後、10%含水パラジウム-カーボン (10 mg) およびp-トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg, 0.526 mmol) を追加し、さらに3日間加熱還流した。パラジウム-カーボンを濾去した後、濾液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した。1N水酸化ナトリウム水溶液 (x1) にて抽出した後、水層を5N塩酸にて中和した。水層を酢酸エチル (x1) にて抽出した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをメタノール-5N塩酸 (3 drops) に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物27 (18 mg, 20%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.45 (6H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.40-7.47 (2H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz).

MS m/e (ESI) : 405 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 2 0

#### 1-[2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-ブリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール塩酸塩



#### 1) 1-[2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-ブリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-2-ヨード-9H-プリン (50.0 g, 120.6 mmol)、ヨー化銅(I) (1.1 g, 22 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (4.2 g, 22 mmol) および 1-(1-エチニル)-1-シクロブタノール (12.7 g, 132 mmol) のテトラヒドロフラン (500 ml) 懸濁液に窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (25.2 ml, 343 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1)、飽和食塩水 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (45.0 g, 98 %) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.85-2.00 (2H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 5.00 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.95-5.05 (2H, m), 5.32 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.00-6.10 (2H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m).

#### 2) 1-[2-[9-アリル-6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-ブリニル]-1-エ

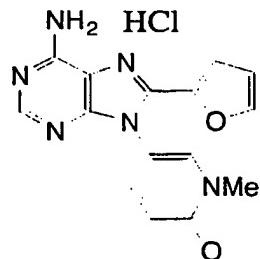
### チニル-1-シクロブタノール塩酸塩

1-[2-[9-アリル-6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール(45 g, 116.8 mmol)の1,2-ジメトキシエタン(900 ml)-濃アンモニア水(450 ml)懸濁液をオートクレーブ中に70°Cにて、5時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(x1)にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物のフリーアイド(31.3 g, 98%)を得た。このフリーアイドをエタノール300 mlに懸濁し、5N塩酸26 mlを加えて溶解し、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて洗浄し、乾燥後標記化合物を30 g 得た。収率64%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.72-1.83 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 4.76 (1H, d, J= 17.2 Hz), 4.86-4.92 (2H, m), 5.14 (1H, d, J= 10.4 Hz), 5.95-6.05 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.58-7.65 (3H, m). MS m/e (ESI): 364.01 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 2 1

### 5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩



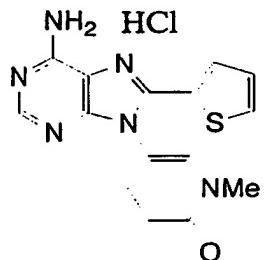
実施例 1 の(2)、(3)、(4)及び実施例 2 と同様の方法で合成した5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(400 mg, 1.36 mmol)のメタノール(8 ml)懸濁液にナトリウムメトキシド(150 mg, 2.78 mmol)を加え窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。15分後、ヨードメタン(0.26 ml, 4.18 mmol)を加え、さらに16.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラム(エチルエーテル/石油ベンゼン)にて洗浄した。

ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン、ヘキサン-酢酸エチル=40:1、20:1、10:1)に供した。粗生成物をエタノールに懸濁した後、固体物を濾取、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物のフリーアイド(337 mg)を得た。得られたフリーアイドをメタノール-4N塩酸/酢酸エチル(0.4 ml)に溶解し、濃縮した。残さをメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルにて結晶化した後、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(270 mg, 58%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.50 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.2, 9.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.41 (1H, s); MS m/e (ESI) 309 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 2 2

#### 5-[6-アミノ-8-(2-チエニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

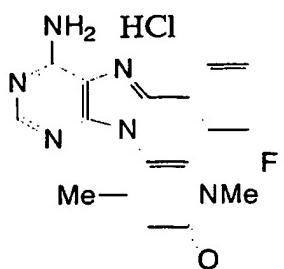


実施例 1 の(2)、(3)、(4)及び実施例 2、2 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.51 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 3.8, 5.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.4, 3.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.4, 5.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.45 (1H, s); MS m/e (ESI) 325 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 2 3

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1,4-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

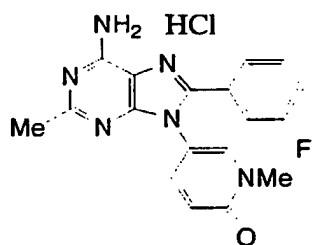


実施例 1、2、21 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.42 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.38-7.60 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.42 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 24

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

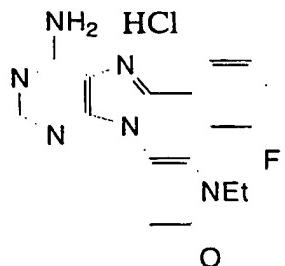


実施例 1、2、21 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 2.54 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.44-7.57 (4H, m), 8.11 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz); MS  $m/e$  (ESI) 351 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 25

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-エチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

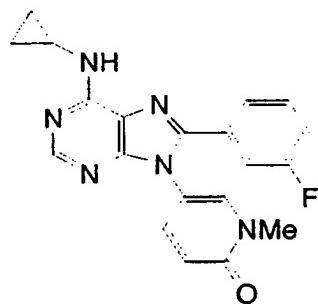


実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.38–7.43 (1H, m), 7.45–7.49 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 7.54–7.60 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.49 (1H, s); MS m/e (ESI) 351 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 6

5-[6-(シクロプロピルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

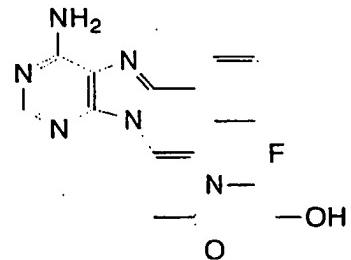


実施例 1 の (4)、2、2 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.62–0.67 (2H, m), 0.72–0.80 (2H, m), 2.94–3.20 (1H, br), 3.43 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.28–7.34 (1H, m), 7.41–7.53 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.11–8.28 (1H, br), 8.24 (1H, br s); MS m/e (ESI) 377 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 7

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

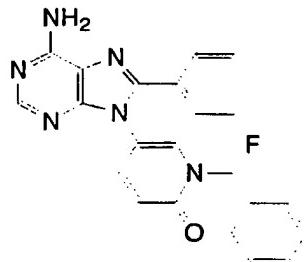


実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.58 (2H, q, J = 5.2 Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.86 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.29–7.36 (1H, m), 7.42–7.54 (6H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.15 (1H, s); MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 2 8

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

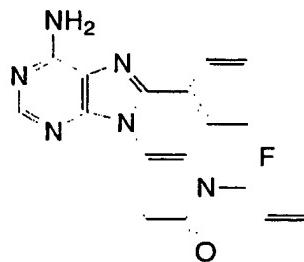


実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 5.04 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.06–7.13 (2H, m), 7.26–7.44 (6H, m), 7.45–7.53 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 3.2, 9.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 2 9

#### 1-アリル-5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



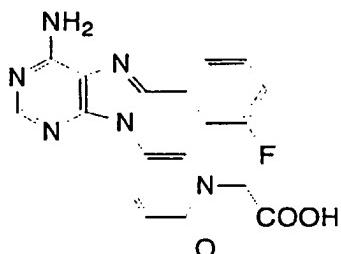
実施例 2 1 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.49 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.90 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.10 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.88 (1H, ddd, J = 5.2, 10.4,

16.8 Hz), 6.54 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30–7.35 (1H, m), 7.41–7.53 (5H, m), 7.45–7.53 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J = 3.2, 9.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 363 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 3 0

#### 2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-ブリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸

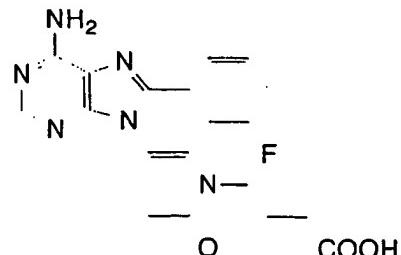


実施例 2 1 と同様の方法で合成した化合物2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-ブリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸エチル(600 mg, 1.47 mmol)のメタノール(6 ml)–テトラヒドロフラン(6 ml)–水(10 ml)溶液に5 N水酸化ナトリウム水溶液(2.0 ml, 10 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮し、水に溶解した後、5 N塩酸にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物(252 mg, 57%)を無職固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.61 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.29–7.35 (1H, m), 7.45–7.52 (5H, m), 7.55 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 3 1

#### 4-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-ブリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸

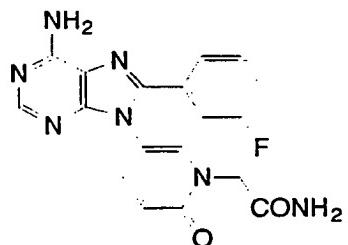


実施例 21、30 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.78 (2H, quint, J = 7.2 Hz), 2.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.89 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.28–7.34 (1H, m), 7.41–7.54 (6H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).

実施例 32

2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]アセトアミド

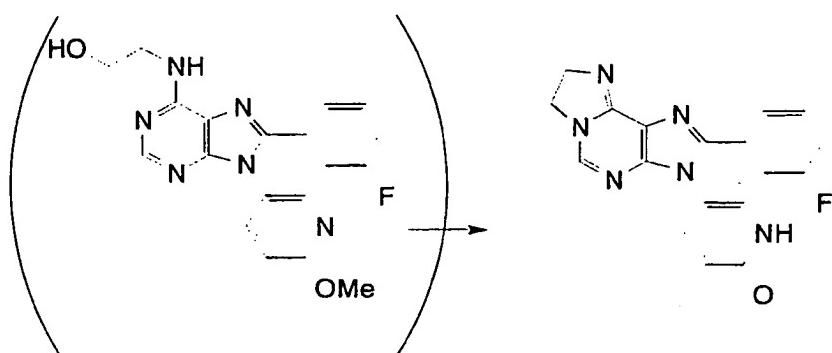


2-[5-[6-アミノ-8-(2-フリル)-9H-9-プリニル]-2オキソ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジニル]酢酸 (150 mg, 0.394 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (180 mg, 1.18 mmol)、塩化アンモニウム (105 mg, 1.96 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (184 mg, 1.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 ml, 2.00 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 懸濁液を室温にて20時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン、ジクロロメタン-メタノール=20:1, 10:1, 4:1) に供した。粗生成物をエタノールに懸濁した後、固体を濾取、エタノールで洗浄し、標記化合物 (96 mg, 64%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.51 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.28–7.34 (1H, m), 7.45–7.54 (6H, m), 7.62 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.16 (1H, s); MS m/e (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>).

実施例 33

5-[2-(3-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2,1-i]プリン-3-イ  
ル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

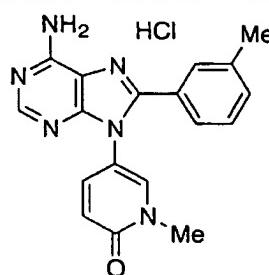


実施例 1 の (4)、2 と同様の方法で合成した 8-(3-フルオロフェニル)-6-(2-ハイドロキシエチルアミノ)-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-プリン (800 mg, 2.10 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (20 ml) 懸濁液に塩化チオニル (1.1 ml, 15.1 mmol) を加え、80 °C にて 9.5 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、1 N 塩酸および酢酸エチルにて希釈した。水層を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、620 mg の粗結晶を得た。得られた粗結晶を濃塩酸 (10 ml) に溶解し、8 時間加熱還流した。反応液を放冷後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (210 mg, 29%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.95 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.13 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.23–7.34 (1H, m), 7.33–7.40 (2H, m), 7.40–7.52 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, s); MS m/e (ESI) 349 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 3 4

#### 5-[6-アミノ-8-(3-メチルフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

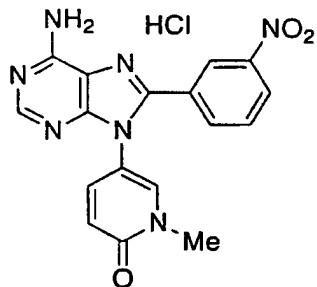


実施例 1 の(2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.34 (3H, s), 3.45 (3H, s), 6.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.38 (1H, s); MS m/e (ESI) 333.01 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 3 5

#### 5-[6-アミノ-8-(3-ニトロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

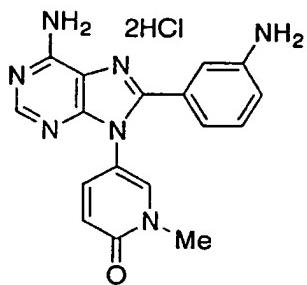


実施例 1 の(2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.44 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 7.79 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.00-8.04 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.62 (1H, t, J = 1.6 Hz); MS m/e (ESI) 364.00 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 3 6

#### 5-[6-アミノ-8-(3-アミノフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン二塩酸塩

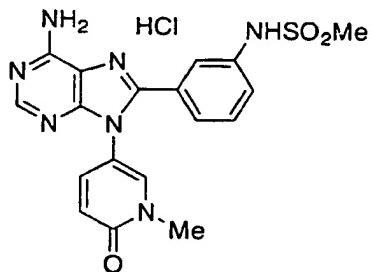


実施例 3 5 で得られるフリーのアミン(371 mg)をTHF(200 ml), EtOH(200 ml)に溶解し、10% Pd-C(含水、0.5g)加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物のフリーハイドを300mg得た。このフリーのアミン(100mg)をメタノール(2ml)に溶解し、4N HCl/EtOAc(0.2ml)を加え、析出する結晶を濾取りし、標記化合物を84mg得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.47 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.21–7.27 (1H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.42–7.53 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 9.6, 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.49 (1H, s); MS m/e (ES I) 334.02 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 3 7

#### N-[3-[6-アミノ-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-9H-8-ブリニル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩



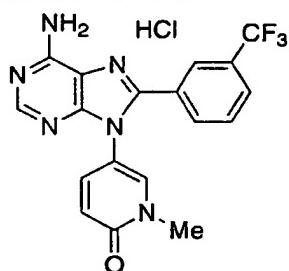
実施例 3 6 で得られたフリーのアミン(100mg)をピリジン(2ml)に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド(28μl)を加え、0度で一夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物のフリーハイドを90mg得た。このフリーのアミンをメタノール(2ml)に溶解し4N HCl/E

t0Ac (0. 6ml) 加え析出する結晶を濾取し標記化合物55mgを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2. 93 (3H, s), 3. 46 (3H, s), 6. 48 (1H, d, J = 9. 6 Hz), 7. 28-7. 32 (1H, m), 7. 42 (1H, dd, J = 9. 6, 3. 0 Hz), 7. 46-7. 50 (2H, m), 7. 59 (1H, s), 8. 18 (1H, d, J = 3. 0 Hz), 8. 45 (1H, s), 10. 04 (1H, s); MS m/e (ESI) 411. 99 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 3 8

#### 5-[6-アミノ-8-(3-トリフルオロメチルフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

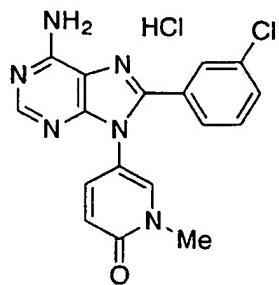


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3. 45 (3H, s), 6. 53 (1H, d, J = 9. 6 Hz), 7. 54 (1H, dd, J = 9. 6, 2. 8 Hz), 7. 75 (1H, t, J = 2. 8 Hz), 7. 88-7. 93 (2H, m), 8. 10 (1H, s), 8. 17 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 43 (1H, s); MS m/e (ESI) 387. 00 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 3 9

#### 5-[6-アミノ-8-(3-クロロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

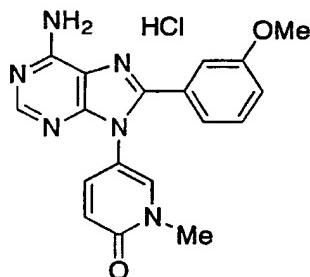


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.43 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.47-7.61 (4H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, s); MS m/e (ESI) 352.96 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 4.0

##### 5-[6-アミノ-8-(3-メトキシフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

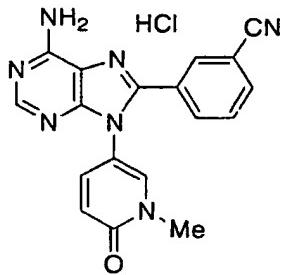


実施例 1 の (2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.43 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 9.6, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.47 (1H, s); MS m/e (ESI) 349.02 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 4.1

##### 3-[6-アミノ-9-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-9H-8-ブリニル]ベンゾニトリル・塩酸塩

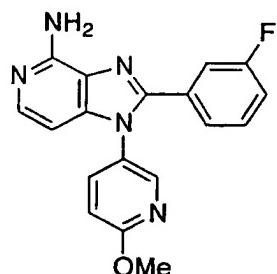


実施例 1 の(2)、(3)、(4)、実施例 2、及び実施例 5 と同様の方法で表記化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.45 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.0, 2.8 Hz), 7.72 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.42 (1H, s); MS m/e (ESI) 343.99 (M<sup>+</sup>).

#### 実施例 4 2

#### 2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン



#### (1) 2,4-ジクロロ-3-ニトロピリジン

2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロピリジン (2.5 g, 16 mmol) にオキシ塩化リン (10 mL) を加え、110 °C にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、冰水を加え、セライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、シリカゲル濾過し、濃縮し、標記化合物 (2.7 g, 87%) を褐色固体として得た。

#### (2) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-クロロ-3-ニトロ-4-ピリジンアミン

(1) で得た化合物 (10.4 g, 54 mmol)、5-アミノ-2-メトキシピリジン (9.6 g, 77 mmol)、トリエチルアミン (5.4 g, 54 mmol)、エタノール (40 mL) の混合物を室温で2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (6.3 g, 42%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.98 (3H, s), 6.63 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.92–7.96 (1H, m), 7.99 (1H, dd, J = 6.4, 0.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(3) N4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-クロロ-3,4-ピリジンジアミン

(2) で得た化合物 (1.0 g) を水 (10 mL)、エタノール (20 mL) に懸濁し、亜鉛末 (1.0 g)、酢酸 (1 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、飽和重曹水を加え濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、シリカゲル濾過、濃縮し、標記化合物 (0.85 g, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.95 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(4) N1-[2-クロロ-4-[(6-メトキシ-3-ピリジル)アミノ]-3-ピリジル]-3-フルオロベンズアミド

(3) で得た化合物 (1.0 g, 4.0 mmol) をピリジン (5 mL) に溶解し、氷冷下塩化3-フルオロベンゾイル (1.0 g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.2 g, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.95 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.31–7.37 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.51 (1H, m), 7.69–7.79 (2H, m), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(5) 4-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

(4) で得た化合物 (980 mg, 2.6 mmol)、アセトニトリル (20 mL)、オキシ塩化リン (2 mL) の混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム

にて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (680 mg, 73%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 4.03 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 2.8, 0.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 5.6 Hz).

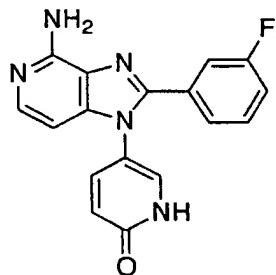
(6) 2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン

(5) で得た化合物 (1g)、アンモニア-エタノール溶液 (20 mL) の混合物を 150°C で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (200 mg, 21%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 4.02 (3H, s), 5.30 (2H, br), 6.55 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.8 Hz); MS m/e (ESI) 336.00 (MH<sup>+</sup>).

実施例 4 3

5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

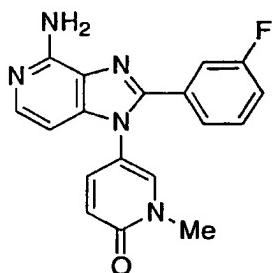


実施例 4 2 で得られた 2-(3-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン (290 mL) と濃塩酸 (10 mL) の混合物を 10°C で 7.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を NH<sub>3</sub>-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (120 mg, 43%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.39 (2H, br), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 7.72 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.8 Hz); MS m/e (ESI) 321.94 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 4 4

#### 5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

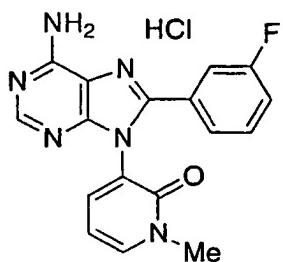


実施例 4 3 で得られた5-[4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン(100 mg)をメタノール(1mL)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(20 mL)、ヨウ化メチル(20 mL)を加え室温で1日攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をNH-フォームシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(27 mg, 26%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.45 (3H, s), 6.40 (2H, br), 6.49 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.56 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.8 Hz); MS m/e (ESI) 335.98 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 4 5

#### 3-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

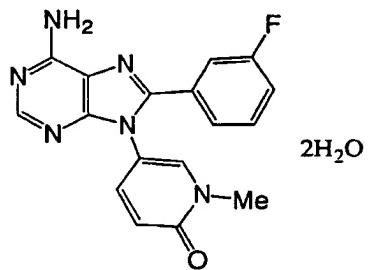


実施例 1, 2, 5 と同様にして表記化合物を得た。

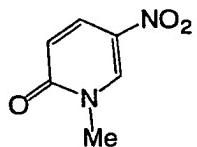
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.46 (3H, s), 6.45 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.30-7.53 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.2, 0.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 7.2, 0.8 Hz), 8.33 (1H, s); MS m/e (ESI) 336.97 (M<sup>+</sup>).

#### 実施例 4 6

#### 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



#### (1) 1-メチル-5-ニトロ-2(1H)-ピリドン



フラスコ中に5-ニトロ-2-ヒドロキシピリジン (0.55 kg, 3.93 mol)、DMSO (2.2 L)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.88 kg, 6.37 mol) を順次加え、発泡が収まるまで攪拌した。さらに37°C温浴下pTsOMe (0.88 kg, 4.71 mol) を滴下し、1時間攪拌した。

水11 Lを滴下した後、氷冷して析出した結晶を濾取し、70°Cで真空乾燥し、黄色粉末の表記化合物516g (收率85%)を得た。

#### (2) 5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩

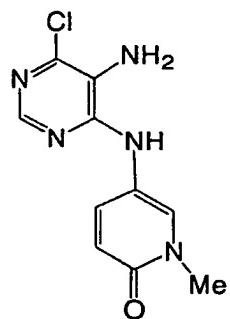


オートクレーブに1-メチル-5-ニトロ-2(1H)-ピリドン(250 g, 1.62 mol)、10% Pd-C(25 g, 0.1 w/w%)、EtOH(2.5 L)を加え懸濁した。10 kg/cm<sup>2</sup>を保つように水素を導入し、30分後にリークし、触媒をセライトを用いて濾別し、さらに濾過体をEtOH(1.25 L)で洗浄した。

濾液にシュウ酸(293 g, 3.2 mol)を溶かしたEtOH(2.5 L)溶液を滴下し、氷浴中で攪拌後、生成した結晶を濾取し、EtOH(1 L)で洗浄した。60°Cで通風乾燥して表記化合物182.6 gを得た(収率52.6%)。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.30 (s, 3H, N-Me), 6.25 (d, 1H, J= 9.3 Hz, H-3), 6.91 (d, 1H, J= 2.9 Hz, H-6), 7.07 (dd, 1H, J= 9.3Hz, 2.9 Hz, H-4); 融点: 224-226°C

(3) 5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



フラスコに、5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン 118.6g、5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩 170.0g、EtOH 360 mL、精製水 2.4 Lを順次加え、バス温 110°Cで17時間加熱した。

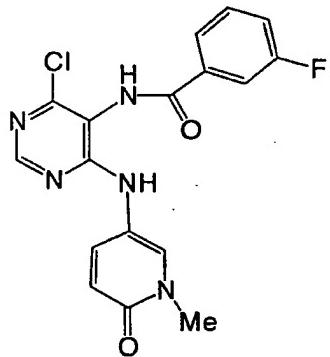
氷浴にて冷却し、アンモニア水 200 mLを注ぎ入れ、1時間攪拌後、結晶を濾過し、水750 mLで洗い、60°Cで通風乾燥し、表記化合物を粗体として188.2 gを得た。

続いてこの粗体 188 g を水 1.9 L(10 vol.)に懸濁し、アンモニア水 100 mL

を加え攪拌した。2時間後、結晶を濾取し、水1 Lで洗い、60°Cで18時間通風乾燥し、表記化合物 153.8 gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.42 (s, 3H, NMe-1'), 5.27 (brs, 2H, NH2-5), 6.40 (d, 1H, J= 9.7 Hz, H-3'), 7.49 (dd, 1H, J= 9.7 Hz, 2.4 Hz, H-4'), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.98 (d, 1H, J= 2.4 Hz, H-6'), 8.35 (s, 1H, NH-4)；融点：258°C (decomp.)

(4) 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



フラスコに、5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 148.9 g およびピリジン 1490 mL (10 vol.) を加え氷冷し、塩化3-フルオロベンゾイル 98.1 mL (1.38 eq.) を滴下した。

1時間後反応液に水 1490 mL (10 vol) を注ぎ入れ、減圧留去し、濃縮物に DME 500 mL、次いで水 1490 mL (10 vol) を注ぎ入れ、室温攪拌した。生成した結晶を濾取し、DME / H<sub>2</sub>O = 1 / 5 1600 mLで洗浄し、70°Cで24時間通風乾燥し、5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 196.4 gを得た。

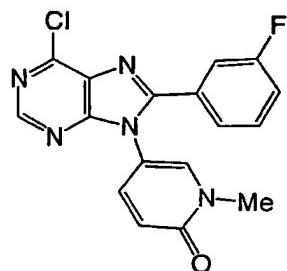
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.41 (s, 3H, NMe-1'), 6.38 (d, 1H, J= 9.71 Hz, H-3'), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J= 14.0 Hz, 7.0 Hz, H-5"), 7.78-7.90 (m, 3H), 8.30 (s, 1H, H-2), 9.09 (brs, 1H, NH-4), 10.08 (brs, 1H, NH-5)；融点：173°C (decomp.)

(4-2) 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]

アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩

5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン (2.0g) にアセトニトリル (50mL) を加え、85℃のオイルバスで加熱し、不溶物を熱時濾過した。濾液をアセトニトリル (110mL) で希釈し、再加熱し溶液とした後、4N-HCl (1.30mL、0.97当量) を加えた。さらにアセトニトリル (20mL) 追加した後、結晶を濾取し、アセトニトリル (20mL) で洗浄し、60℃通風乾燥し、1.59g (y. 72.5%) の淡青白色粉末結晶を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.43 (s, 3H, NMe-1'), 6.43 (d, 1H, J= 9.5 Hz, H-3'), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J= 14.0Hz, 8.0 Hz, H-5"), 7.77-7.93 (m, 3H); 8.31 (s, 1H, H-2), 9.16 (s, 1H, NH-4), 10.17 (s, 1H, NH-5); 融点: 193-195°C (decomp.)

(5) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

フラスコに、5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン 186.0 g、CH<sub>3</sub>CN 1.9 L、POCl<sub>3</sub> 186.0 mL (2.0 mol, 1 vol = 4 eq.) を加え、オイルバス (バス温 120°C) にて約 6 時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、CH<sub>3</sub>CN 372 mLを加え、溶解後さらに減圧濃縮した。濃縮終了後AcOEt 1.9 Lを加えて希釈し、30%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を900 mL注ぎ入れた後、水1 L、さらにAcOEt 1.9 Lを加えて分液した。有機層を水 1.9 Lで洗浄後、減圧濃縮し、灰緑色粉体として5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン 161.5g (未乾燥) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.44 (s, 3H, NMe-1'), 6.52 (d, 1H, J= 9.7 Hz, H-3'), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 5H), 8.18 (d, 1H, J= 2.8 Hz, H-6'), 8.80 (d, 1H, J= 1.1 Hz, H-2); 融点 : 219°C

(5-2) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

フラスコに5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・HCl塩 (5g)、NMP (25mL) を加え、110°Cで4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え抽出した。分液後、有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、有機層の1/5量を用いて、以下の結晶化を行った。

この有機層を濃縮した後、濃縮物にDME (10mL) を加え、55°Cで攪拌下溶解し、水 (20mL) を加え結晶化させた。結晶をろ取り、50°Cで16時間乾燥し微褐色白色の5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン 0.64g (収率73.8%)を得た。

(5-3) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

\* HCl-EtOAc法

5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (1g, 2.7mmol) をNMP (10mL) に溶解し、4N HCl-EtOAc (0.8mL, 3.2mmol) を加え、110°Cで14時間加熱攪拌した。反応液をHPLC分析し、5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (90.2%) が生成していることを確認した。

(5-4) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

\* 無触媒法

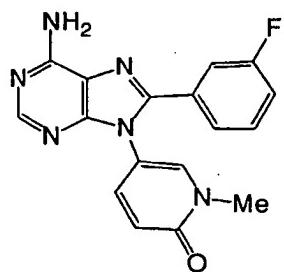
5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (1g, 2.7mmol) をNMP (2mL) に溶解し、140°Cで10時間加熱攪拌した。反応液をHPLC分析し、5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-

-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン (91.3%) が生成していることを確認した。

(5-4) 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン (One-pot反応) : 5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン → 5-[6-クロロ-5-(3-フルオロベンゾイル)アミノピリミジン-4-イル]アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン → 5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン)

フラスコに5-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン (1g)、NMP (10mL) を加え、40°Cで攪拌した。この懸濁溶液に塩化3-フルオロベンゾイル (0.53mL, 1.1eq.) を滴下し、さらにNMP (3.2mL) を追加し、約1.5時間攪拌した後、反応温度を110°Cに上げ3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (33mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (16.5mL) を加え、有機層を飽和食塩水 (16.5mL) で洗浄し、濃縮した。濃縮物にDME (16.5mL) を加え、55°Cで攪拌下溶解した後、水 (33mL) を加え結晶化させた。結晶をろ取し、50°Cで4時間乾燥し微褐色の5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン 0.94g (2工程収率66.7%)を得た。

(6) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

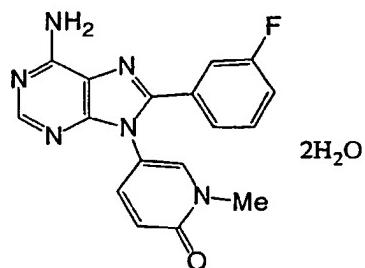


オートクレーブに5-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノンの粗結晶（湿体） 160.0g (含量 96.0%, 正味155 g), DME 2600 mL, 濃アンモニア水 (28-30%) 1300 mLを投入し、外温

設定 75°Cにて加熱した。一時間半後、外温設定を 90°Cに上げ、加熱開始から計 8時間半攪拌した。

反応液にイオン交換水6.5 Lを加え、氷冷したのち、析出した結晶を濾取し、水500 mL で洗浄し、乾燥して標記化合物 135.0 gを得た。

(7) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・2H<sub>2</sub>O



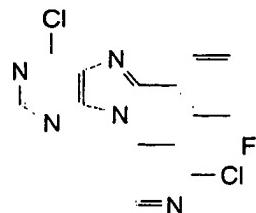
フラスコに5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンの粗結晶 130 g、メタノール変性エタノール [EtOH 2000 mL に対しMeOH 50gの割合で混合] 1.3 L、水 1.3Lを投入し、水浴90°Cにて加熱した。

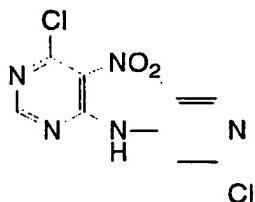
ヒーターを切り、徐々に温度を下げながら攪拌し、析出した結晶を濾取し、メタノール変性エタノール 200 mLで洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 119.1 gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.43 (s, 3H, NMe-1'), 6.46 (d, 1H, J= 9.7 Hz, H-3'), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.36-7.60 (m, 6H), 8.09 (d, 1H, J= 2.8 Hz, H-6'), 8.14 (s, 1H, H-2); 融点 : 244°C (decomp.)

実施例 4 7

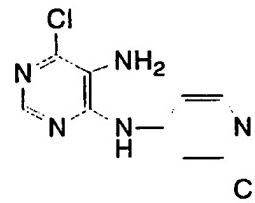
6-クロロ-9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-ブリン



(1) N-(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン

5-ニトロ-4, 6-ジクロロピリミジン (8.0 g, 41.2 mmol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 懸濁液に室温にて4-アミノ-2-クロロピリジン (8.0 g, 62.2 mmol) およびトリエチルアミン (8.7 mL) を順次加えた後、4時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル (160 mL) で希釈し、水160mL及び飽和食塩水で洗い有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、ジエチルエーテルで懸濁して生じた固体物を濾取、風乾し、標記化合物 (2.2 g, 19%)を得た。

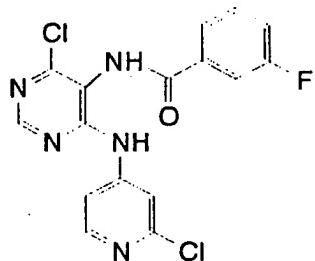
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7.39 (1H, dd, J = 1.9, 5.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.6), 8.62 (1H, s), 9.14 (1H, bs)

(2) N4-(2-クロロ-4-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン

N-(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン (2.2 g, 7.6 mmol) をエタノール44mL、酢酸4.4mLに懸濁し、0度で亜鉛粉末2.2gをゆっくり加えた。反応液を室温にし、1時間攪拌した後、不要物を濾過した。濾液を濃縮し、水で懸濁し生じた固体物を濾取、風乾し、標記化合物の粗体2.5 gを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7.52 (1H, dd, J = 2.0, 5.9), 7.84 (1H, J = 2.0), 8.12 (1H, J = 5.5), 8.13 (1H, s)

(3) N-[4-クロロ-6-[(2-クロロ-4-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド



N4-(2-クロロ-4-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン (2.5 g, 9.8 mmol) のピリジン (50 mL) 懸濁液に窒素雰囲気下0–5 °Cにて塩化 3-フルオロベンゾイル (1.3 mL, 10.7 mmol) を5分間かけて滴下した後、そのまま12時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチル (100mL) にて希釈した。有機層を1N塩酸 (×1) にて洗浄した。1N塩酸層を酢酸エチル (×2) にて抽出した後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (2.3 g, 62%) を無色固体として得た。

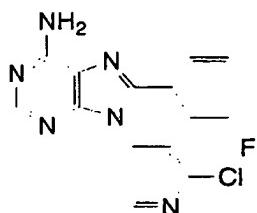
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7.38–7.42 (2H, m), 7.56–7.62 (1H, m), 7.70–7.78 (3H, m), 7.99 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J = 5.7), 8.60 (1H, s)

次に、N1-[4-クロロ-6-[(2-クロロ-4-ピリジル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド (2.3g, 6.1 mmol) のオキシ塩化リン (75 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下1.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下で濃縮した。残さを酢酸エチル (100mL) にて希釈した後、水 (×3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×2) および飽和食塩水 (×1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、目的の標記化合物 (1.0, 46%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 7.21 (1H, d, J = 1.8, 5.3 Hz), 7.24–7.30 (2H, m), 7.39–7.48 (3H, m), 8.56 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.79 (1H, s).

#### 実施例 4 8

#### 9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-ブリナミン

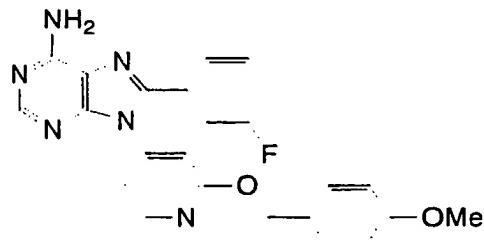


実施例 4 7 の 6-クロロ-9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-プリン (325mg, 0.9 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL)-濃アンモニア水 (5 mL) 懸濁液をオートクレーブ中に 80 °C にて、11時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x1) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (229 mg, 75%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 5.75 (2H, br), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.41 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz).

#### 実施例 4 9

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-[2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-ピリジル]-9H-6-プリンアミン

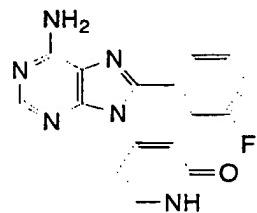


金属ナトリウム 200mg を 80°C で 4-メトキシベンジルアルコールに溶解し、実施例 4 8 の 9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン (596 mg, 1.75 mmol) を加え、1時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残さを酢酸エチルとヘキサンの混合液に懸濁し、生じた固体物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (690 mg, 89%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.80 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.13 (2H, b s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.36 (1H, s).

#### 実施例 5 0

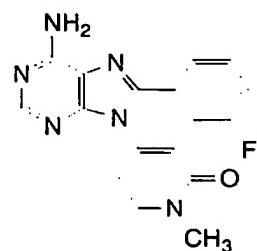
#### 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 4 9 の 8-(3-フルオロフェニル)-9-[2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-ブリジル]-9H-6-ブリンアミン (690 mg, 1.56 mmol) をトリフルオロ酢酸 3.5 mL に溶解し室温で 30 分反応させた。反応液を水で希釈し生じた沈殿物を濾取し、水で洗浄乾燥して標記化合物 (510 mg, 75%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 6.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32-7.54 (5H, m), 8.22 (1H, s).

#### 実施例 5 1

#### 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 5 0 の 4-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (50 mg, 0.16 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 1 mL に溶解し、無水炭酸カリウム 64 mg、ヨウ化メチル 15 μL を加え 60 度で 2 時間反応させた。

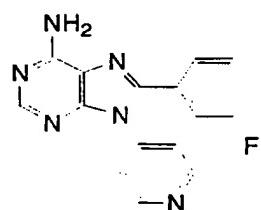
反応液を冷却し不溶物を濾別後濃縮乾固した。残さをシリカゲルカラムで精製し(酢酸エチルで溶出)濃縮後標記化合物(30 mg, 55%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.53 (3H, s), 5.89 (2H, bs), 6.20 (1H, dd, J = 2.2, 7.1 Hz), 6.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.32 (1H, s).

MS m/e (FAB) 337 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 5 2

#### 8-(3-フルオロフェニル)-9-(4-ピリジル)-9H-6-プリンアミン



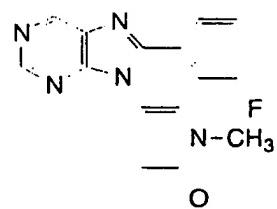
実施例 4 8 の9-(2-クロロ-4-ピリジル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-プリンアミン(50mg, 0.15mmol)をメタノール5mlとテトラヒドロフラン5mlに溶解し、水酸化カリウム8.2mgと10%パラジウム炭素50mgを加えた。室温、水素下で1時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、触媒を濾別後減圧下で濃縮した。残さを水で懸濁し生じた沈殿物を濾取し標題化合物(35mg, 77%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 5.82 (2H, br), 7.08-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 8.33 (1H, s), 8.71 (2H, d, J = 6.0 Hz).

MS m/e (FAB) 306 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 5 3

#### 5-[8-3(フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



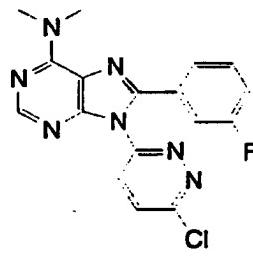
実施例 4 6 の5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチ

ル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン(1.0g, 3.0mmol)をテトラヒドロフラン20mlに溶解し、亜硝酸イソアミル1.2mlを加え2時間加熱還流した。反応液を冷却後減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムで精製した。酢酸エチルで目的物を溶出し、溶媒を留去して標記化合物(340mg, 35%)を得た。

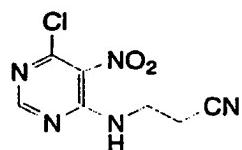
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.62 (3H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.7), 7.21 (1H, dd, J = 2.9, 9.7), 7.23-7.27 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.8), 9.00 (1H, s), 9.23 (1H, s).  
MS m/e (ESI) 322 (M<sup>+</sup>).

#### 実施例 5 4

N-[9-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]-N-N-ジメチルアミン



(1) 2-[(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド

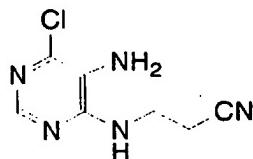


5-ニトロ-4, 6-ジクロロピリミジン(20.0g, 0.10mol)のテトラヒドロフラン(400 mL)懸濁液に室温にて2-シアノエチルアミン(15.9 g, 62.2 mmol)および酢酸(13 mL)、メタノール30mlの混合溶液を0度で加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を水、酢酸エチル(400 ml)で希釈し、水400ml及び飽和食塩水で洗い、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、ジエチルエーテルで懸濁して生じた固体を濾取、風乾し、標記化合物(18.7 g, 7.9%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.94 (2H, q, J

= 6.6 Hz), 7.81 (1H, bs), 8.46 (1H, s)

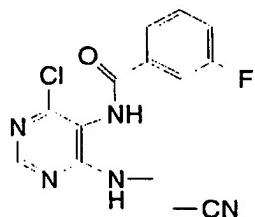
(2) 2-[(5-アミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド



2-[(6-クロロ-5-ニトロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド (18.7 g, 8.2.2 mmol) をエタノール180ml、水180ml、酢酸18mlに溶解し、0度で亜鉛粉末をゆっくり加えた。反応液を室温にし30分攪拌後、不溶物を濾別し減圧濃縮した。残さを酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残さをジエチルエーテルで懸濁し析出する固体物を濾取し標題化合物を濾取、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (44.6 g, 51%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.80 (2H, q, J = 6.2 Hz), 5.30 (1H, bs), 8.10 (1H, s)

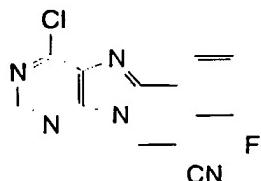
(3) N1-[4-クロロ-6-[(2-シアノエチル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド



2-[(5-アミノ-6-クロロ-4-ピリミジニル)アミノ]エチルシアニド (10.0g, 45.2 mmol) をピリジン63mlに溶解し、3-フルオロベンゾイルクロリド4.3mlを0度で加え、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後ジエチルエーテルで懸濁し、析出する固体を濾取、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物を8.9g得た。収率87%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.73 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80 (2H, q, J = 6.4 Hz), 6.28 (1H, bs), 7.30-7.54 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, bs), 8.37 (1H, s).

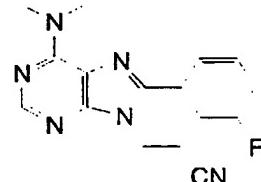
(4) 2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド



N1-[4-クロロ-6-[(2-シアノエチル)アミノ]-5-ピリミジニル]-3-フルオロベンズアミド (8.9g, 27.9 mmol) のオキシ塩化リン (140 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下1.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下で濃縮した。残さを酢酸エチル (100mL) にて希釈した後、水 (×3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×2) および飽和食塩水 (×1) にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さをジエチルエーテルにて懸濁し、固体を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (4.1g, 49%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.04 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.59 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.26-7.32 (1H, m) 7.45-7.57 (3H, m), 8.72 (1H, s).

(5) 2-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド

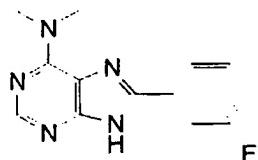


2-[6-クロロ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]エチルシアニド (1.5 g, 4.9 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に室温にて、40%ジメチルアミン水溶液を0度で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後残さをジエチルエーテルで懸濁し、析出する固体を濾取、エーテルで

洗浄して標題化合物 (740mg, 48%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.07 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.32 (6H, s), 4.50 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.40–7.46 (1H, m), 7.60–7.66 (3H, m), 8.28 (1H, s).

(6) N-[8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-ブリニル]-N,N-ジメチルアミン



2-[6-(ジメチルアミノ)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-ブリニル]エチルシアニド (100mg, 0.32 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に水素化ナトリウム 14.1mg (60% in mineral oil) を0度で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液5mlを加え酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出する固体を濾取し、標題化合物 (80mg, 96%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.30 (6H, s), 7.28–7.36 (1H, m), 7.54–7.60 (1H, m), 7.88–8.00 (2H, m), 8.20 (1H, s).

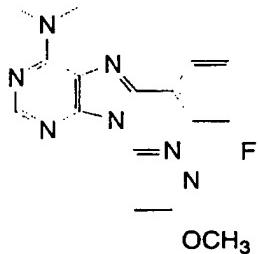
次に、N-[8-(3-フルオロフェニル)-9H-6-ブリニル]-N,N-ジメチルアミン (309 mg, 1.20 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、炭酸カリウム2g、3,6-ジクロロピリダジン1.1gを加えて80度で2時間攪拌した。反応液を冷却後酢酸エチル100mlで希釈し不溶物を濾別した。濾液を濃縮乾固し、残さをシリカゲルカラムで精製した。酢酸エチルで溶出し、減圧濃縮後目的の標題化合物 (80 mg, 18%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.50 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.01–7.08 (1H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.00–8.04 (1H, m), 8.08–8.12 (1H, m), 9.21 (1H, s), 9.36 (1H, d, J = 9.3 Hz).

MS m/e (ESI) 370 (M<sup>+</sup>).

## 実施例 5 5

N-[8-(3-フルオロフェニル)-9-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-9H-6-プリニル]-N,N-ジメチルアミン

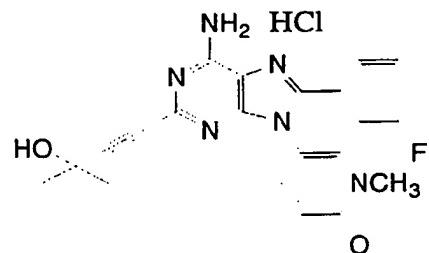


実施例 5 4 の N-[9-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-N,N-ジメチルアミン (50mg, 0.18mmol) を無水メタノール5mlに溶解し、ナトリウムメトキシド (15 mg, 0.28 mmol) を加え 2 時間加熱還流した。反応液を冷却後減圧濃縮し、水で懸濁し析出する固体を濾別して標記化合物 (35 mg, 52%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.40 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.0-8.06 (1H, m), 8.91 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.93 (1H, s).

## 実施例 5 6

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



実施例 1 9 で得られた化合物を、実施例 2 1 と同様の方法で処理し、標記化合物を得た。

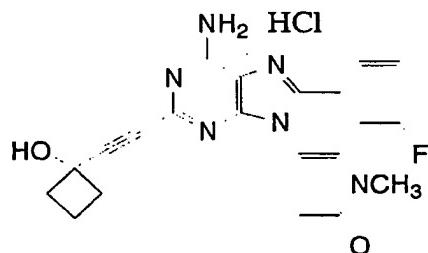
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.63 (6H, s), 3.60 (3H, s), 6.20-6.40 (2H, br), 6.62 (2H, dd, J = 1.6, 9.3 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.44 (3

H, m), 7.57 (1H, bs).

MS m/e (FAB) 419 ( $MH^+$ ).

### 実施例 5 7

5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-1-エチニル]-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン・塩酸塩



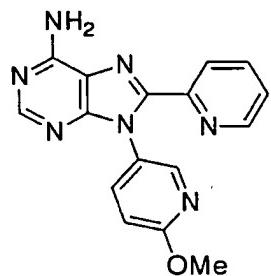
実施例 2 1 と同様の方法で処理し、標記化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm; 1.75-1.83 (2H, m), 2.21-2.30 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 3.54 (3H, s), 6.10 (2H, bs), 6.56 (2H, d,  $J$  = 9.7 Hz), 7.07 (1H, dd,  $J$  = 2.9, 9.7 Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.50 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz).

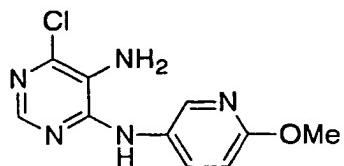
MS m/e (FAB) 431 ( $MH^+$ ).

### 実施例 5 8

9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-8-(2-ピリジル)-9H-6-プロリナミン



(1) N 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4,5-ピリミジンジアミン



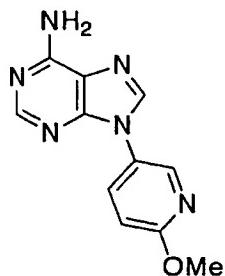
5-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン40gと5-アミノ-2-メトキシピリジン60.5gのエタノールと水の1対1混合液800mLに室温下で濃塩酸水40mLを滴下した。この混合物を130度で7時間20分攪拌し、反応混合物に室温で水800mLを加えた。得られた懸濁液を濾過して粗結晶を得た後、この粗結晶からジメチルホルムアミドと水を用いた再結晶により標記化合物の緑茶色結晶物32.7g(53%y.)を得た。

(2) 5-(6-クロロ-9H-9-ブリニル)-2-ピリジルメチルエーテル



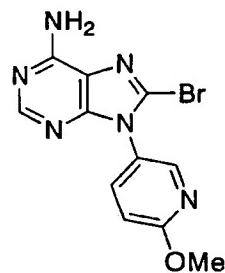
N 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-6-クロロ-4, 5-ピリミジンジアミン32.7gのジメチルホルムアミド400mL懸濁液に室温下で濃塩酸水10.8mLを滴下し、この混合物を室温で40分間攪拌後、さらに100度で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷して得られた懸濁液を濾過して得た粗結晶からジメチルホルムアミドと水を用いた再結晶により標記化合物の灰色結晶物25g(74%y.)を得た。

(3) 9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-ブリナミン



5-(6-クロロ-9H-9-ブリニル)-2-ピリジル メチルエーテル2.5g、濃アンモニア水250mL、ジメトキシエタン500mLの混合物を70度で4時間攪拌し、得られた懸濁液を濾過して標記化合物の白色結晶21.2g(91%y.)を得た。

(4) 8-ブロモ-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-ブリナミン



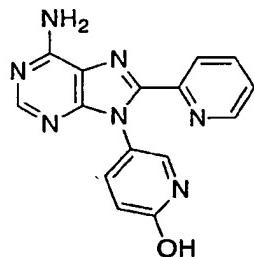
9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-ブリナミン21.2gのジメチルホルムアミドと水の1対1(1.6L)混合物に室温下でプロミン9.03mLを滴下した。この混合物を室温で7時間25分攪拌し、反応混合物を濾過して黄色結晶を得た。得られた黄色結晶のメタノールとテトラヒドロフランの1対1(600mL)懸濁液を室温で一晩攪拌し、この懸濁液を濾過して標記化合物の白色結晶物12.3g(44%y.)を得た。

次に、8-ブロモ-9-(6-メトキシ-3-ピリジル)-9H-6-ブリナミン500mg、トリ-n-ブチル(2-ピリジル)スズ1.15g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)180mgと、N,N-ジイソプロピルエチルアミン814uLのキシレン(15mL)溶液を150度で24時間40分攪拌した。反応混合物に少量の塩化メチレンとメタノールを加え、この混合物をセライト

濾過した。ろ液をショートカラムクロマトで精製して目的化合物の茶色結晶物351mg (71%y.)を得た。

#### 実施例 5 9

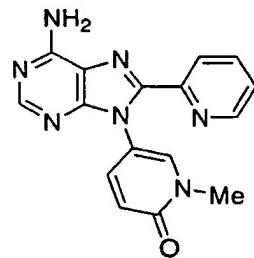
##### 5—[6—アミノ—8—(2—ピリジル)—9H—9—ブリニル]—2—ピリジノール



9—(6—メトキシ—3—ピリジル)—8—(2—ピリジル)—9H—6—ブリナミン350mgと濃塩酸水6mLの混合物を105度で1時間45分攪拌した。得られた黄茶褐色油状物から溶媒を減圧留去して黄茶褐色結晶を得た。得られた結晶物をエタノールで濾取して標記化合物の茶褐色結晶物77mg (23%y.)を得た。

#### 実施例 6 0

##### 5—[6—アミノ—8—(2—ピリジル)—9H—9—ブリニル]—1—メチル—1, 2—ジヒドロ—2—ピリジノン



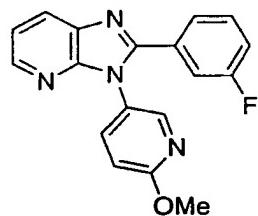
5—[6—アミノ—8—(2—ピリジル)—9H—9—ブリニル]—2—ピリジノール150mg、ナトリウムメトキシド133mgとヨウ化メチル306uLのメタノールとテトラヒドロフランの1対120mL混合溶液を室温で2時間35分攪拌した後、さらに60度で45分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、この混合物を酢酸エチルで1回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、全水

層を酢酸エチルで2回抽出した。全有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過して得た残さから溶媒を減圧留去して標記化合物の茶色結晶物90mg (58%y.)を得た。

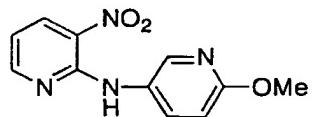
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.44 (1H, s), 6.43 (1H, d, J=9.2Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.96-8.02 (2H, m), 8.16-8.12 (2H, m), 8.49-8.50 (2H, m) ; MS m/e (ESI) (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 6 1

#### 2 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

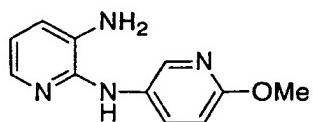


#### (1) N - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - N - (3 - ニトロ - 2 - ピリジル) アミン



2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン15g、5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン11.7gと炭酸カリウム26.1gのジメチルホルムアミド150mL溶液を室温で4時間25分攪拌後、さらに70度で3時間10分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、この混合物を酢酸エチルで1回抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で3回、飽和食塩水で1回順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この残さをショートカラムクロマトで粗精製し、得られた黒茶褐色油状物からジエチルエーテルを用いて標記化合物の赤褐色結晶物9.10g (39%y.)を得た。

#### (2) N 2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 2, 3 - ピリジンジアミン

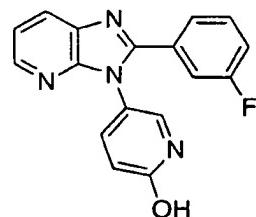


**N—(6—メトキシ—3—ピリジル)—N—(3—ニトロ—2—ピリジル)アミン**9.10gと10%パラジウムカーボン粉末1gのメタノールと酢酸エチルの1対1(200mL)混合溶液を水素下、室温で12時間20分攪拌した。反応混合物をセライト濾過して、残さをショートカラムクロマトで精製して粗結晶を得た。得られた粗結晶をジエチルエーテルで濾取して標記化合物の茶褐色結晶物4.52g(57%y.)を得た。

次に、**N 2—(6—メトキシ—3—ピリジル)—2, 3—ピリジンジアミン**2.5g、3—フルオロベンズアルデヒド1.24mLと酢酸3.3mLのメタノール25mL溶液を室温で50分間攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒留去後、残さをトルエンで3回共沸して橙色結晶物を得た。得られた結晶物に無水塩化鉄(III)2.06gのエタノール25mL懸濁液を室温で加え、95度で1時間30分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、この混合物をセライト濾過した。残さを酢酸エチルで1回抽出して、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、そして飽和食塩水で1回、順次洗浄した。残さから溶媒を減圧留去して得た茶褐色油状物をショートカラムクロマトで精製して標記目的化合物の濃緑色結晶物1.80g(48%y.)を得た。

#### 実施例6 2

#### 5—[2—(3—フルオロフェニル)—3H—イミダゾ[4, 5-b]ピリジン—3—イル]—2—ピリジノール

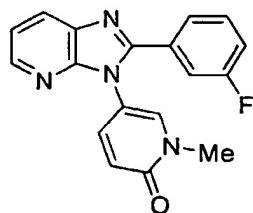


2—(3—フルオロフェニル)—3—(6—メトキシ—3—ピリジル)—3

H—イミダゾ [4, 5-b] ピリジン1.80gと47%臭化水素酸20mLの混合物を100度で3時間35分攪拌した。反応混合物から減圧下溶媒留去して茶褐色油状物を得た。この油状物をトルエンで3回共沸して得た茶褐色油状物から、メタノールを用いて結晶を濾取して標記化合物の緑茶褐色結晶物1.07g(63%y.)を得た。

### 実施例6 3

#### 5-[2-(3-フルオロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

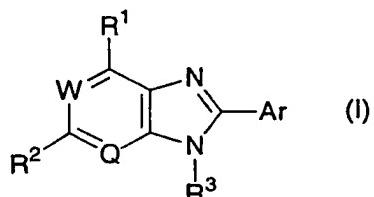


5-[2-(3-フルオロフェニル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル]-2-ピリジノール250mg、ナトリウムメトキシド177mgとヨウ化メチル306μLのメタノールとテトラヒドロフランの1対1(10mL)混合溶液を室温下1日攪拌した。酢酸エチルと飽和塩化アンモニア水溶液を加え、この混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して粗結晶を得た。得られた粗結晶をジエチルエーテルを用いて濾取して標記化合物の茶褐色結晶物160mg(61%y.)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.46 (1H, s), 6.51 (2H, d, J=9.6Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.59 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=8.0Hz), 8.39 (1H, d, J=4.8Hz); MS m/e (ESI) (MH<sup>+</sup>).

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



式中、R<sup>1</sup>は

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、
- 3) ハロゲン原子、
- 4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8アルキル基、または
- 5) 式—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、

R<sup>2</sup>は

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 式—NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C 2～C 5アシル基、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。）、
- 4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロア

ルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、

5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、

6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または

7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R<sup>3</sup>は

1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、

2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、

3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、

4) 置換基を有していてもよいアリール基、

5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、

7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または

8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

Arは

- 1) 置換基を有していてもよいアリール基、
- 2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、
- 3) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または
- 4) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がC 1～C 6アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味し、

QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。但し上記において、R<sup>2</sup>が4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、または6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基の場合は、R<sup>3</sup>は3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または4) 置換基を有していてもよいアリール基ではないものとする。で表される縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

2. R<sup>2</sup>が水素原子である請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

3. R<sup>3</sup>が、1) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、2) a) ハロゲ

ン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基である請求項1又は2に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

4. R<sup>3</sup>が1) 置換基を有していてもよいピリジル基、2) 置換基を有していてもよいピリミジル基、3) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、または4) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-

2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基である請求項1～3に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

5. Arが置換基を有していてもよいアリール基である請求項1～4のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

6. Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項1～5のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

7. R<sup>1</sup>が式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。）である請求項1～6のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

8. R<sup>1</sup>がアミノ基である請求項1～7のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

9. R<sup>1</sup>がアミノ基で、R<sup>2</sup>が水素原子で、R<sup>3</sup>が1) 水酸基またはC 1～C 6のアルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または2) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、さらに窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシリ基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項1～8のいずれか一項に記載の縮合イ

ミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

10.  $R^1$ がアミノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ は窒素原子がハロゲン原子で置換されていてもよいC1～C6アルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である請求項1～9のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

11.  $R^1$ がアミノ基で、 $R^2$ が水酸基とC4～C6シクロアルキル基で置換されているC2アルキニル基で、 $R^3$ がC3アルケニル基で、Arがハロゲン原子で置換されているフェニル基である請求項1～8のいずれか一項に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

12. 以下の群から選ばれる請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

1) 5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

2) 1-[2-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9-(2-プロペニル)-9H-2-プリニル]-1-エチニル]-1-シクロブタノール

13. QおよびWが窒素原子を意味するプリン化合物である、請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

14. QおよびWが-CHを意味するベンゾイミダゾール化合物である、請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

15. QおよびWの一方がN、他方が-CHを意味するイミダゾピリジン化合物である、請求項1に記載の縮合イミダゾール化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

16. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の予防・治療剤。

17. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物また

はその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性合併症の予防・治療剤。

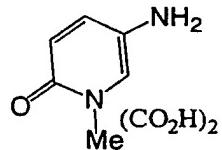
18. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病的予防・治療剤。

19. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病性網膜症の予防・治療剤。

20. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物からなるアデノシンA2受容体拮抗剤。

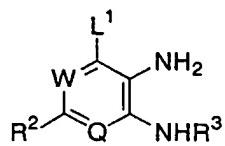
21. 請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物と薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

22. 下記式



で表される5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩。

23. 下記一般式



(A2)

(式中、L<sup>1</sup>はハロゲン原子を意味し、

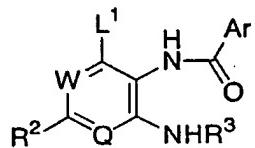
R<sup>2</sup>は1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 式-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または相異なって水素原子、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アシル基、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル基、

もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。)、4) ハロゲン原子、水酸基、C 1～C 4アルキル基またはC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよいC 2～C 8アルキニル基、5) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、6) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、または7) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルコキシ基を意味し、

R<sup>3</sup>は1) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルキニル基、2) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 3～C 8アルケニル基、3) ハロゲン原子、水酸基またはC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよいC 1～C 8アルキル基、4) 置換基を有していてもよいアリール基、5) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、6) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基で置換されていてもよい1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基、7) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換されていてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、またはb-3) C 3～C 6シクロアルキル基で置換されているジヒドロオキソピリミジル基、または8) a) ハロゲン原子またはC 1～C 6アルキル基で置換され

いてもよく、窒素原子がb-1) ハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、b-2) 置換基を有していてもよいC3～C6シクロアルキル-C1～C4アルキル基、またはb-3) C3～C6シクロアルキル基でそれぞれ置換されているジヒドロオキソまたはテトラヒドロジオキソピラジニル基を意味し、

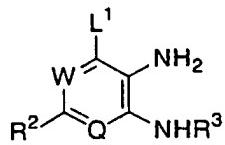
QおよびWは同一または異なってNまたはCHを意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式ArCOX(式中、Xはハロゲン原子を、Arは1) 置換基を有していてもよいアリール基、2) 置換基を有していてもよいヘテロアリール基、3) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリジル基、または4) ハロゲン原子またはC1～C6アルキル基で置換されていてもよく窒素原子がC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基で置換されているオキソピリミジル基を意味する。) で表されるアシリル化合物を作用させることを特徴とする、下記一般式



(A3)

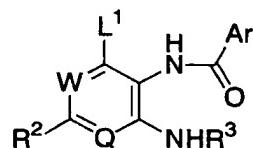
(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシリルアミノピリジン誘導体(A3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

#### 24. 下記一般式



(A2)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアミノピリジン誘導体 (A2) と、一般式 $ArCOX$  (式中、 $X$ 、 $Ar$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシリル化合物を、ピリジン存在下、作用させることを特徴とする、下記一般式

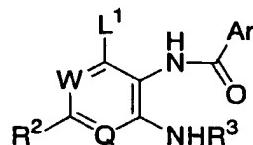


(A3)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシリルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

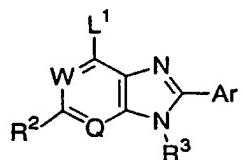
25.  $R^3$ が $N-C\ 1 \sim C\ 8$ アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項 23 または 24 記載のアシリルアミノピリジン誘導体 (A3) またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

#### 26. 下記一般式



(A3)

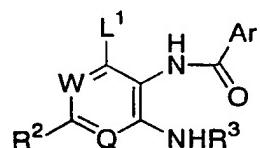
(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Ar$ 、 $Q$ および $W$ は前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。) で表されるアシリルアミノピリジン誘導体 (A3) を $POCl_3$ 存在下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



(A4)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

## 27. 下記一般式



(A3)

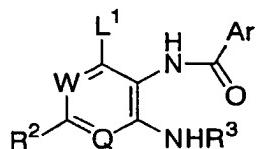
(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシリルアミノピリジン誘導体(A3)を塩酸存在下あるいはアシリルアミノピリジン誘導体(A3)の塩酸塩を用いて、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式



(A4)

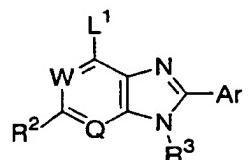
(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

## 28. 下記一般式



(A3)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシリルアミノピリジン誘導体(A3)をNMP(1-メチル-2-ピロリドン)中で加熱下、閉環反応させることを特徴とする、下記一般式

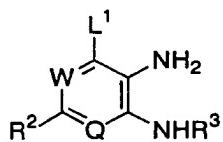


(A4)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

29. R<sup>3</sup>がN-C1～C8アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項24ないし28記載のイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

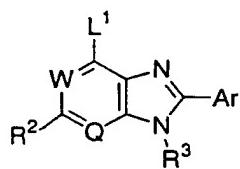
30. 下記一般式



(A2)

(式中、L<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノピリジン誘導体(A2)と、一般式ArCOX(式中、X、Arは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアシリル化合物反応させ、次いで閉環

反応に付することを特徴とする、下記一般式

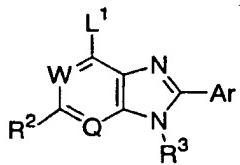


(A4)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

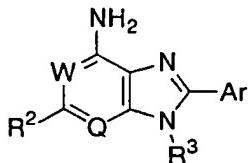
3 1. アミノピリジン誘導体(A2)をワンポット反応でイミダゾピリジン誘導体(A4)に導くことを特徴とする請求項30記載のイミダゾピリジン誘導体(A4)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

3 2. 下記一般式



(A4)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(A4)をアミノ化することを特徴とする、一般式



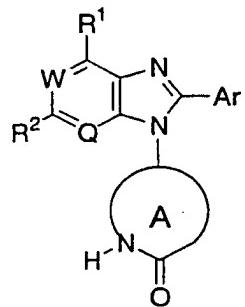
(A5)

(式中、 $L^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの

水和物の製造方法。

33.  $R^3$ がN-C 1～C 8アルキル-2-オキソピリジニル基である請求項32記載のアミノイミダゾピリジン誘導体(A5)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

34. 下記一般式

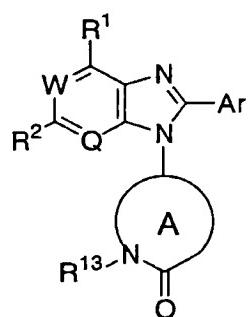


(C2)

(式中、 $R^1$ は1) 水素原子、2) 水酸基、3) ハロゲン原子、4) 置換基を有していてもよいC 1～C 8アルキル基、または5) 式-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一または相異なって水素原子、C 1～C 8アルキル基、もしくはC 3～C 8シクロアルキル基を意味するか、または結合している窒素原子と一緒にになって形成されるC 2～C 5の飽和の環状アミノ基を意味する。この環は該窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよく、さらにハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～C 4アルキル基で置換されていてもよい。）を意味し、式

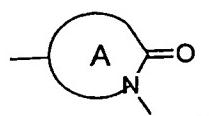


はジヒドロオキソピリジニルまたはピリミジル基、またはジヒドロまたはテトラヒドロピラジニル基を意味し、R<sup>2</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。）で表されるイミダゾピリジン誘導体(C2)をアルキル化することを特徴とする、一般式



(C3)

(式中、R<sup>13</sup>はハロゲン原子、水酸基または保護基を有していてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC 1～C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル-C 1～C 4アルキル基、または置換基を有していてもよいC 3～C 6シクロアルキル基を意味し、R<sup>1</sup>、式



R<sup>2</sup>、Ar、QおよびWは前記定義に同じ基をそれぞれ意味する。)で表されるイミダゾピリジン誘導体(C3)またはその塩もしくはそれらの水和物の製造方法。

35. 薬理学上有効量の請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物を患者に投与して、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症または請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾患もしくはアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

36. 糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症又は請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物が有効な疾病的予防・治療剤もしくはアデノシンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の製造に用いる請求項1～15のいずれか1項に記載の縮合イミダゾール化合物またはその薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物の用途。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1<sup>7</sup> C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,  
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,  
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.C1<sup>7</sup> C07D473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,  
213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,  
A61K31/437, 31/52, 31/522, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BEILSTEIN (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 11-263789, A (EISAI CO., LTD.), 28 September, 1999 (28.09.99), See Claims & WO, 99/35147, A1	1-11, 13, 16- 21, 36
PX	WO, 99/57103, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11 November, 1999 (11.11.99), See Tables 1-1, 1-2 (Family: none)	1-6, 14, 15, 16, 21
X	JP, 10-182636, A (TOA Eiyoo K.K.), 07 July, 1998 (07.07.98), See Claims; implementation examples (Family: none)	1-5, 14, 18, 21, 34
Y	WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 11 September, 1998 (11.09.98), See pp.29-35 & AU, 9864520, A1	9-11, 23-33
A		12, 20
X	WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 11 September, 1998 (11.09.98), See pp.29-35 & AU, 9864520, A1	1-3, 5, 7, 8, 13, 1
Y		6-19, 21, 36
X	Chorvat, R. J., et al., 'Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding affinity, and pharmacokinetic	9-11, 23-33
Y		1, 3, 5, 7, 8, 13, 18, 21
		9-11, 23-33

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 September, 2000 (19.09.00)

Date of mailing of the international search report  
03 October, 2000 (03.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04358

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines' J. Med. Chem., March 1999, Vol. 42, No. 5, pp. 833-848; See Table 2	
X	Young, R. C., et al., 'Purine derivatives as competitive inhibitors of human erythrocyte membrane phosphatidylinositol 4-kinase' J. Med. Chem. 1990, Vol. 33, No. 8, pp. 2073-80; See Full text	1, 2, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11, 23-33
X	US, 4728644, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 01 March, 1988 (01.03.88),	1-4, 7, 8, 13, 18, 21
Y	See implementation example & WO, 85/03077, A1 & JP, 60-260579, A & EP, 168500, A1	9-11, 23-33
X	US, 5552426, A (Eli Lilly and Company), 03 September, 1996 (03.09.96),	1, 2, 5, 14, 18, 21 23-33
Y	See Claims (Family: none)	
X	US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.), 20 September, 1988 (20.09.88),	1, 2, 5, 6, 15, 18, 21
Y	Especially, see implementation example 211 & JP, 62-292782, A & EP, 255217, A1	23-33
X	Matsuda, A., et al., 'Mutagenicity of (p-nitrophenyl)adenines in Salmonella typhimurium' Mutat. Res., 1991, Vol. 263, No. 2, pp. 93-100; See Compound No. 8	1, 2, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11
X	WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Company), 18 September, 1997 (18.09.97), See example, page 14, lines 14-20 & JP, 2000-506529, A & US, 6025379, A	1, 5, 6, 14, 18, 21
X	US, 4212876, A (Sandoz, Inc.), 15 July, 1980 (15.07.80), See Claims & JP, 54-41331, A	1, 2, 5, 6, 14
X	US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22 December, 1987 (22.12.87) (Family: none)	1, 2, 5, 14, 15
X	JP, 2-306916, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December, 1990 (20.12.90), See implementation examples 91, 107, etc. (Family: none)	1, 5, 14
X	Barlin, G. B. and Pfleiderer, W., "Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonation of aminopyridines and aminopyrimidinones", J. Chem. Soc. B., 1971, No. 7, pp. 1425-1432; See Compound No. 17	22
Y	Tomczuk, B.E., et al., "2-Phenyl-3H-imidazo [4,5-b]pyridine-3-acetamides as nonbenzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics", J. Med. Chem., 1991, Vol. 34, No. 10, pp. 2993-3006	23-33

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/04358

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet (1)

There have been publicly known benzimidazole, imidazopyridine and purine compounds represented by the general formula (I) wherein Ar is aryl such as halogenated phenyl or the like; R<sup>1</sup> is amino or the like; R<sup>3</sup> is aryl, heteroaryl, substituted alkyl, alkenyl, or the like; and drug compositions containing some of the compounds as the active ingredient. Thus, the chemical structure of the general formula (I) in itself is not considered to be a special technical feature for the invention.

Accordingly, this international application includes at least eight inventions:

- among the compounds represented by the general formula (I),
- . compounds wherein R<sup>3</sup> is alkyl, alkenyl, or the like
- . compounds wherein R<sup>3</sup> is phenyl or substituted phenyl,
- and according to the classification of R<sup>3</sup> as set forth in claim 4
- . compounds wherein R<sup>3</sup> is (substituted) pyridyl
- . compounds wherein R<sup>3</sup> is (substituted) pyrimidyl
- . compounds wherein R<sup>3</sup> is (substituted) 1,2-dihydro-2-oxo- pyridyl
- . compounds wherein R<sup>3</sup> is (substituted) dihydrooxopyrimidyl,
- and processes for the preparations of the compounds; and
- . 5-amino-1-methyl-2(1H)-pyridone oxalate, and
- . adenosine A2 receptor antagonists and drug compositions for the treatment of diabetes mellitus and complications of diabetes, containing the compounds of the general formula (I) as the active ingredient.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/04358

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 35  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Claim 35 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra Sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/04358

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D 473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,  
 213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,  
 A61K 31/437, 31/52, 31/522, A61P 3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D 473/34, 473/18, 471/08, 473/40, 239/48,  
 213/73, 213/75, 235/18, 471/04, 487/04,  
 A61K 31/437, 31/52, 31/522, A61P 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), BEILSTEIN(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP, 11-263789, A (エーザイ株式会社), 28.9月.1999(28.09.99), 請求の範囲参照, & WO, 99/35147, A1	1-11, 13, 16- 21, 36
PX	WO, 99/57103, A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11.11月.1999 (11.11.99), 第1-1表、第1-2表参照, ファミリーなし	1-6, 14, 15, 16, 21
X	JP, 10-182636, A (トーアエイヨー株式会社), 7.7月.1998 (07.07.98), 請求の範囲及び実施例参照, ファミリーなし	1-5, 14, 18, 21, 34
Y		9-11, 23-33
A		12, 20

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

19. 09. 00

## 国際調査報告の発送日

03.10.00

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

新留 豊

4C 9639



電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/39344, A1 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 11.9月.1998 (11.09.98), p.29-35 参照,	1-3, 5, 7, 8, 13, 16-19, 21, 36
Y	& AU 9864520, A1	9-11, 23-33
X	Chorvat, R. J., et al., 'Synthesis, corticotropin-releasing factor receptor binding affinity, and pharmacokinetic properties of triazolo-, imidazo-, and pyrrolopyrimidines and -pyridines' J. Med. Chem., March 1999, Vol. 42, No. 5, p. 833-848, Table 2 参照	1, 3, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11, 23-33
X	Young, R. C., et al., 'Purine derivatives as competitive inhibitors of human erythrocyte membrane phosphatidylinositol 4-kinase' J. Med. Chem. 1990, Vol. 33, No. 8, p. 2073-80, 全文参照	1, 2, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11, 23-33
X	US, 4728644, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 1.3月.1988(01.03.88), 実施例参照,	1-4, 7, 8, 13, 18, 21
Y	& WO, 85/03077, A1 & JP, 60-260579, A & EP, 168500, A1	9-11, 23-33
X	US, 5552426, A (Eli Lilly and Company), 3.9月.1996(03.09.96), 請求の範囲参照, ファミリーなし	1, 2, 5, 14, 18, 21 23-33
Y		
X	US, 4772600, A (Robins, A. H., Co., Inc.), 20.9月.1988 (20.09.88), 特に実施例211参照,	1, 2, 5, 6, 15, 18, 21
Y	& JP, 62-292782, A & EP, 255217, A1	23-33
X	Matsuda, A., et al., 'Mutagenicity of (p-nitrophenyl)adenines in Salmonella typhimurium' Mutat. Res., 1991, Vol. 263, No. 2, p. 93-100, 化合物8参照	1, 2, 5, 7, 8, 13, 18, 21 9-11
X	WO, 97/33873, A1 (Eli Lilly and Company), 18.9月.1997 (18.09.97), 実施例及び第14頁第14-20行参照 & JP, 2000-506529, A, & US, 6025379, A	1, 5, 6, 14, 18, 21
X	US, 4212876, A (Sandoz, Inc.), 15.7月.1980 (15.07.80), 請求の範囲参照, & JP, 54-41331, A	1, 2, 5, 6, 14
X	US, 4714762, A (Warner-Lambert Co.), 22.12月.1987(22.12.87), ファミリーなし	1, 2, 5, 14, 15
X	JP, 2-306916, A (大塚製薬株式会社), 20.12月.1990 (20.12.90), 実施例91, 107等参照, ファミリーなし	1, 5, 14

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	Barlin, G. B. and Pfleiderer, W., 'Ionization constants of heterocyclic substances. IX. Protonation of aminopyridines and aminopyrimidinones' J. Chem. Soc. B, 1971, No. 7, p. 1425 -1432, 化合物17参照	22
Y	Tomczuk, B. E., et al., '2-Phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-3-acetamides as nonbenzodiazepine anticonvulsants and anxiolytics' J. Med. Chem., 1991, Vol. 34, No. 10, p. 2993-3006	23-33

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲35は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(i-v)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

## 別紙参照

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

本願式(I)において、Arがハロゲン等で置換されたフェニル基等のアリール、R1がアミノ基等、R3がアリール、ヘテロアリールあるいは置換アルキル、アルケニル等である、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン及びプリン化合物、及びそのうちの幾つかを有効成分とする医薬組成物は公知である。よって、式(I)の化学構造自体を本願の特別な技術的特徴とすることはできない。

とすれば、この国際出願には、

式(I)で示される化合物のうち、

- ・ R3がアルキル、アルケニル等である化合物
- ・ R3がフェニルあるいは置換フェニルである化合物

及び請求の範囲4に記載のR3の区分に従い、

- ・ R3が(置換)ピリジル基である化合物
- ・ R3が(置換)ピリミジル基である化合物
- ・ R3が(置換)1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル基である化合物
- ・ R3が(置換)ジヒドロオキソピリミジル基である化合物

並びにそれぞれの製造方法の発明、さらには

- ・ 化合物 5-アミノ-1-メチル-2(1H)-ピリドン シュウ酸塩
- ・ 式(I)の化合物を有効成分とする、アデノシンA2受容体拮抗剤、糖尿病、糖尿病性合併症治療のための医薬組成物等

の少なくとも8つの発明が含まれている。